



# Epidemiologi Kanker



Siti Utami Dewi, Agung Mahardika Venansius Purba  
Putri Mahardika, Ratna Puspita, Siti Latipah, Yanti Anggraini

# Epidemiologi Kanker



## UU 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

### Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

### Pembatasan Perfilman dan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- a. penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- b. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- c. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- d. penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

### Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat(1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat(1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).

# **Epidemiologi Kanker**

Siti Utami Dewi, Agung Mahardika Venansius Purba  
Putri Mahardika, Ratna Puspita, Siti Latipah, Yanti Anggraini



Penerbit Yayasan Kita Menulis

# Epidemiologi Kanker

Copyright © Yayasan Kita Menulis, 2024

Penulis:

Siti Utami Dewi, Agung Mahardika Venansius Purba  
Putri Mahardika, Ratna Puspita, Siti Latipah, Yanti Anggraini

Editor: Ronal Watrianthos

Desain Sampul: Devy Dian Pratama, S.Kom.

Penerbit

Yayasan Kita Menulis

Web: [kitamenulis.id](http://kitamenulis.id)

e-mail: [press@kitamenulis.id](mailto:press@kitamenulis.id)

WA: 0821-6453-7176

IKAPI: 044/SUT/2021

Siti Utami Dewi., dkk.

Epidemiologi Kanker

Yayasan Kita Menulis, 2024

x; 104 hlm; 16 x 23 cm

ISBN: 978-623-113-209-3

Cetakan 1, Maret 2024

I. Epidemiologi Kanker

II. Yayasan Kita Menulis

## Katalog Dalam Terbitan

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak maupun mengedarkan buku tanpa

Izin tertulis dari penerbit maupun penulis

# Kata Pengantar

Alhamdulillah, Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena hanya atas rahmat dan Hidayah-Nya penyusunan Buku “Epidemiologi Kanker” ini dapat diselesaikan tanpa ada halangan berarti. Buku ini disusun atas kerjasama dan kolaborasi dosen dari berbagai institusi perguruan tinggi di Indonesia.

Epidemiologi kanker merupakan studi tentang faktor-faktor yang mempengaruhi kanker, sebagai cara untuk menyimpulkan kemungkinan tren dan penyebabnya. Studi tentang epidemiologi kanker menggunakan metode epidemiologi untuk menemukan penyebab kanker dan untuk mengidentifikasi serta mengembangkan pengobatan yang lebih baik.

Buku ini berisikan informasi mengenai epidemiologi kanker, layak untuk dibaca oleh perawat, dokter, dan multidisiplin kesehatan terintegrasi dalam bidang kesehatan, yang disusun menjadi 6 bab, yaitu:

- Bab 1 Pengantar Epidemiologi Kanker
- Bab 2 Epidemiologi Kanker Paru
- Bab 3 Epidemiologi Kanker Serviks
- Bab 4 Faktor Risiko Genetik dan Lingkungan
- Bab 5 Pencegahan dan Skrining Kanker
- Bab 6 Pengobatan dan Manajemen Kanker

Pada Kesempatan ini pula, perkenankan tim penulis mengucapkan terima kasih kepada Penerbit Yayasan Kita Menulis yang telah menerbitkan buku ini, dan semua pihak yang membantu baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan buku ini sehingga dapat selesai dan dapat berguna sebagaimana mestinya.

Akhirnya, semoga buku ini bermanfaat bagi profesi kesehatan dan segenap pembaca dalam memberikan gambaran mengenai epidemiologi

kanker. Demi penyempurnaan buku ini, penulis mengharapkan adanya masukan dan saran yang membangun untuk pengembangan buku ini sebagai acuan pembelajaran serta pengembangan dunia profesi kesehatan.

Jakarta, Maret 2024

Penulis

# Daftar Isi

Kata Pengantar .....	v
Daftar Isi .....	vii
Daftar Gambar .....	ix

## Bab 1 Pengantar Epidemiologi Kanker

1.1 Pendahuluan .....	1
1.2 Prevalensi Kanker .....	3
1.3 Penyebab dan Faktor Risiko Kanker .....	5
1.4 Diagnosis dan Klasifikasi Kanker .....	9
1.5 Tatalaksana, Prognosis, dan Pencegahan Kanker .....	10

## Bab 2 Epidemiologi Kanker Paru

2.1 Pendahuluan .....	13
2.2 Epidemiologi Dampak Penyakit .....	14
2.2.1 Negara-negara Industri dan Ekonomi Maju .....	14
2.2.2 Negara-negara Berkembang .....	17
2.3 Epidemiologi Histopatologi Kanker Paru .....	18
2.3.1 Histologi .....	18
2.3.2 Penanda Molekuler .....	19
2.4 Faktor-faktor Risiko dan Paparan Lingkungan .....	20
2.5 Pengukuran Risiko Kanker Paru dan Dampaknya Pada Diagnosis Dini .....	25
2.6 Populasi Khusus .....	27

## Bab 3 Epidemiologi Kanker Serviks

3.1 Pendahuluan .....	29
3.2 Stadium Kanker Serviks .....	33

## Bab 4 Faktor Risiko Genetik dan Lingkungan

4.1 Pendahuluan .....	39
4.2 Interaksi antara Faktor Risiko Genetik dan Lingkungan .....	42
4.2.1 Interaksi Gen-Lingkungan dalam Perkembangan Kanker Paru-Paru .....	43
4.2.2 Interaksi Gen-Lingkungan dalam Perkembangan Kanker Kolorektal .....	44

4.2.3 Interaksi Gen-Lingkungan dalam Perkembangan Kanker Kandung Kemih.....	46
4.2.4 Interaksi Gen-Lingkungan dalam Perkembangan Kanker Payudara dan Kanker Ovarium.....	47
4.2.5 Interaksi Gen-Lingkungan dalam Perkembangan Kanker Prostat .....	48
4.3 Pendekatan Terhadap Manajemen Faktor Risiko Kanker.....	50

## Bab 5 Pencegahan dan Skrining Kanker

5.1 Pendahuluan.....	53
5.2 Kanker Payudara .....	54
5.2.1 Pencegahan.....	55
5.2.2 Skrinning .....	56
5.3 Kanker Serviks.....	59
5.3.1 Pencegahan.....	60
5.3.2 Skrinning .....	61
5.4 Kanker Paru .....	65
5.4.1 Pencegahan.....	65
5.4.2 Skrinning .....	68
5.5 Kanker Kolorektal .....	71
5.5.1 Pencegahan.....	71
5.5.2 Skrining .....	72
5.6 Kanker Kelenjar.....	75
5.6.1 Pencegahan.....	76
5.6.2 Skrining .....	77

## Bab 6 Pengobatan dan Manajemen Kanker

6.1 Pendahuluan.....	79
6.2 Pembedahan Prinsip Terapi Bedah Tumor.....	81
6.3 Terapi Radiasi .....	85
6.4 Kemoterapi.....	86
6.5 Bioterapi, Terapi Target, dan Vaksin .....	88
6.6 Transplantasi Sumsum Tulang .....	89
Daftar Pustaka .....	91
Biodata Penulis .....	101

## Daftar Gambar

Gambar 1.1: Jenis Kanker Tertinggi Nasional .....	4
Gambar 5.1: Faktor-faktor Risiko Kanker .....	40



# **Bab 1**

## **Pengantar Epidemiologi Kanker**

### **1.1 Pendahuluan**

Proliferasi sel yang tidak terkendali dalam tubuh manusia dapat menyebabkan kondisi yang dikenal sebagai kanker. Setiap organ dalam tubuh manusia, bahkan kulit dan jaringan terkecil sekalipun, dapat diserang oleh penyakit ini atau mengalami kemunculannya. Sel-sel kanker memiliki kemampuan untuk menyebar ke seluruh tubuh melalui limfatik atau sirkulasi darah selain menyerang satu organ.

Penyebab kematian paling umum kedua, setelah penyakit jantung, menurut data WHO, adalah kanker atau keganasan lainnya. Diperkirakan 9,6 juta orang meninggal akibat kanker pada tahun 2018. Rata-rata, 10 juta orang di seluruh dunia meninggal karena kanker setiap tahunnya. Menurut data dari Riskesdas, terdapat 136 kasus kanker untuk setiap 100.000 orang di Indonesia. Berdasarkan angka ini, Indonesia menempati peringkat kedelapan tertinggi di Asia Tenggara untuk kasus kanker. Sekitar 234.511 orang di Indonesia akan kehilangan nyawa akibat kanker pada tahun 2020 (Kemenkes, 2015).

Epidemiologi kanker terkini yang dikumpulkan dari database resmi Organisasi Kesehatan Dunia dan American Cancer Society dan memberikan informasi terkini mengenai frekuensi, mortalitas, dan harapan kelangsungan hidup dari 15 jenis kanker utama di seluruh dunia. Secara keseluruhan, kanker menimbulkan

beban klinis, sosial, dan ekonomi tertinggi dalam hal tahun hidup yang disesuaikan dengan disabilitas (DALYs) yang disebabkan oleh penyebab spesifik di antara semua penyakit manusia. Risiko keseluruhan terkena kanker pada usia 0–74 tahun adalah 20,2% (masing-masing 22,4% pada pria dan 18,2% pada wanita).

Sebanyak 18 juta kasus baru telah terdiagnosis pada tahun 2018 (American Cancer Society, 2014). Pengetahuan yang mendalam dan akurat mengenai epidemiologi kanker memberikan informasi penting mengenai kemungkinan penyebab dan tren populasi dari kondisi ini, sehingga memungkinkan untuk menetapkan intervensi layanan kesehatan yang tepat waktu dan bertujuan untuk mengembangkan kebijakan yang efisien untuk pencegahan, skrining, dan diagnosis.

### **Definisi Kanker**

Kanker merupakan penyakit yang terjadi ketika sel-sel jaringan tubuh berubah menjadi sel kanker dan merusak sel-sel jaringan tubuh. Kanker merupakan penyakit penyebab kematian utama di dunia, dengan insiden kanker di Indonesia yang cenderung meningkat setiap tahun (Sung et al., 2021). Pembelahan sel yang tidak terkendali dan kemampuan sel abnormal untuk secara langsung meluas ke jaringan biologis di sekitarnya (invasi) atau menyebar ke organ-organ yang jauh (metastasis) adalah ciri khas kanker (Torre et al., 2015).

Kanker didefinisikan sebagai perkembangan ganas yang menyebar ke daerah yang jauh, membelah diri secara tidak normal di dalam sel, dan menyerang jaringan di sekitarnya. Kebiasaan hidup yang tidak sehat, faktor keturunan, dan faktor fisik yang menyimpang, semuanya dapat menyebabkan kanker bersama dengan faktor keturunan. Tanpa memandang usia, jenis kelamin, atau status sosial, kanker dapat menyerang semua lapisan masyarakat.

Neoplasma ganas memiliki karakteristik sebagai berikut:

1. selnya biasanya menyerupai sel jaringan normal tempat asalnya;
2. tumbuh secara perifer dan menyebar melalui proses yang menginfiltrasi dan merusak jaringan di sekitarnya;
3. kecepatan pertumbuhannya bervariasi, bergantung pada tingkat diferensiasinya, semakin anaplastik tumor tersebut, semakin cepat pertumbuhannya;

4. tumor ini dapat menyebar ke bagian tubuh lain dengan cara masuk ke dalam saluran darah dan getah bening, sering menimbulkan efek yang serupa, seperti anemia, lemas, dan penurunan berat badan;
5. sering mengakibatkan kerusakan jaringan yang signifikan ketika perkembangan tumor melebihi suplai darah atau menghentikan aliran darah ke daerah tertentu;
6. juga dapat menghasilkan bahan kimia yang merusak sel, dan;
7. biasanya akan mengakibatkan kematian kecuali jika pertumbuhannya dapat dikendalikan (Mattiuzzi and Lippi, 2019).

## 1.2 Prevalensi Kanker

### Prevalensi Kanker di Dunia

Penyakit paling mematikan di dunia adalah kanker. *International Institute for Research on Cancer* (IARC) merilis laporan statistik tentang Global Burden of Cancer (GLOBOCAN), yang menyatakan bahwa 9,6 juta orang di seluruh dunia meninggal akibat kanker pada tahun 2018, sementara 18,1 juta kasus telah dilaporkan.

Dalam 20 tahun ke depan, diperkirakan jumlah kasus kanker akan meningkat dari 18,1 juta menjadi 22 juta setiap tahunnya. WHO memprediksi bahwa akan ada 17 juta kematian terkait kanker dan 26 juta kasus kanker pada tahun 2030 (Xia et al., 2022). Kanker adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia, Menurut data *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2020 di seluruh dunia terdapat 19,2 juta kasus kanker baru, terhitung hampir 10 juta kematian pada tahun 2020 (Kemenkes, 2015).

Insiden kanker secara global pada kedua jenis kelamin, yaitu kanker payudara dan paru-paru merupakan kanker yang paling umum di seluruh dunia, menyumbang 12.5% dan 12.2% dari total jumlah kasus baru yang terdiagnosis pada tahun 2020. Sedangkan, kanker kolorektal merupakan kanker ketiga yang paling umum dengan 1.9 juta kasus baru pada tahun 2020, menyumbang 10.7% kasus baru (Global Cancer Observatory, 2022).

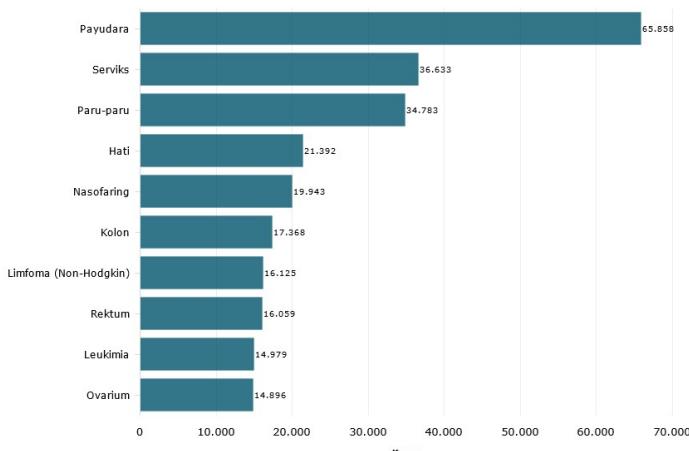
## Prevalensi Kanker di Indonesia

Prevalensi kanker di Indonesia sangat tinggi, dengan kasus kanker meningkat dalam lima tahun terakhir. Setelah penyakit kardiovaskuler, kanker merupakan penyebab kematian nomor dua di dunia sebesar 12%. Menurut perkiraan, 17 juta orang akan meninggal akibat kanker pada tahun 2030, dengan kejadian penyakit tersebut meningkat lebih cepat di negara-negara miskin dan mendekati 26 juta orang (Kemenkes, 2015).

Kanker paru merupakan kanker yang paling banyak diderita oleh pria di Indonesia, yaitu 19,4 per 100.000 penduduk, dengan rata-rata kematian 10,9 per 100.000 penduduk. Kanker hati adalah kanker kedua yang paling umum terjadi pada pria, yaitu 12,4 per 100.000 orang, dengan angka kematian rata-rata 7,6 per 100.000 orang.

Dengan angka kematian rata-rata 17 per 100.000 orang, kanker payudara memiliki angka kejadian terbesar di kalangan wanita, yaitu 42,1 per 100.000, diikuti oleh kanker serviks 23,4 per 100.000, dengan angka kematian rata-rata 13,9 per 100.000. Menurut data Riskesdas, prevalensi kanker dan tumor di Indonesia meningkat dari 1,4 per 1000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk di tahun 2018. Provinsi Yogyakarta memiliki angka kejadian kanker tertinggi, yaitu 4,86 per 1000 orang, diikuti oleh Sumatera Barat dengan 2,47 dan Gorontalo dengan 2,44 per 1000 orang. (Kemenkes, 2015).

10 Jenis Kanker dengan Jumlah Kasus Tertinggi Nasional (2020)



**Gambar 1.1:** Jenis Kanker Tertinggi Nasional (Handayani, 2022)

## 1.3 Penyebab dan Faktor Risiko Kanker

Sesuatu yang meningkatkan kemungkinan tertular penyakit disebut faktor risiko. Dalam hal kanker, kita dapat menurunkan peluang terkena beberapa jenis kanker dengan menyadari faktor risiko dan mengambil langkah-langkah untuk membatasi paparan terhadap faktor risiko yang dapat dihindari. Faktor risiko kanker tertentu, seperti penuaan, riwayat keluarga, dan kerentanan genetik, tidak dapat dihindari dan tidak dapat diubah.

Faktor risiko kanker tertentu, seperti makan, merokok, minum alkohol, melakukan aktivitas fisik, obesitas, dan terpapar racun di lingkungan, dapat dihindari atau dimodifikasi.

Menurut Firmana (2017), adapun faktor risiko penyakit kanker sebagai berikut:

### **Genetik**

Keganasan tertentu muncul sebagian karena faktor genetik. Kanker perut, usus besar, dan payudara memiliki hubungan yang paling kuat. Menurut penelitian terbaru, faktor lingkungan seperti radiasi, bahan kimia, alkohol, obat-obatan, rokok, nutrisi, infeksi, dan radiasi memiliki pengaruh yang lebih besar terhadap perkembangan sebagian besar kanker daripada faktor genetik (keturunan). Perubahan gen adalah penyebab semua keganasan.

Meskipun demikian, hanya lima hingga sepuluh persen keganasan yang benar-benar diturunkan. Kanker kadang-kadang tampaknya memiliki komponen genetik, terutama ketika jenis kanker yang sama terjadi dalam keluarga.

### **Hormon**

Hormon memiliki kekuatan untuk mengubah pola pertumbuhan tumor atau membuat sel lebih sensitif terhadap racun. Estrogen mempunyai peranan penting, bersama dengan hormon lain, dalam perkembangan organ seks wanita dan ciri-ciri seks sekunder, pengaturan siklus menstruasi dan reproduksi.

Dengan demikian, telah diusulkan bahwa efek dari banyak faktor risiko reproduksi untuk kanker payudara dimediasi oleh mekanisme hormonal, yang sebagian besar melibatkan estrogen (Travis and Key, 2003).

## **Virus**

Berdasarkan data terbaru, beberapa virus yang dapat menyebabkan kanker antara lain:

1. Human Papillomavirus (HPV): HPV dapat menyebabkan kanker serviks.
2. Virus Hepatitis B dan C: Virus hepatitis B dan C dapat meningkatkan risiko terkena kanker hati.
3. Virus Epstein-Barr: Virus Epstein-Barr dapat menyebabkan kanker hati.
4. Virus Merkel Cell: Virus Merkel Cell dapat menyebabkan kanker Merkel Cell.
5. Virus Kaposi: Virus Kaposi dapat menyebabkan kanker Kaposi.

Pencegahan infeksi virus tertentu seperti HPV dan virus hepatitis dapat membantu mengurangi risiko terkena kanker yang disebabkan oleh virus tersebut.

## **Radiasi**

Dengan menyebabkan kerusakan dan perubahan pada struktur DNA, radiasi mendorong perkembangan kanker dengan mengganggu jalur regulasi normal dan berpotensi mengakibatkan kematian sel atau perubahan yang tidak dapat dipulihkan.

## **Kimia**

Kimia dapat menyebabkan risiko terjadinya kanker jika terkena paparan zat kimia dan polutan di tempat kerja. Paparan zat kimia dan polutan di tempat kerja sebelum seseorang berusia 30 tahun akan meningkatkan risiko terjadinya kanker. Faktor ini menjadi penting untuk dipertimbangkan, terutama bagi pekerja yang bekerja di industri yang memanfaatkan bahan kimia dan polutan berbahaya.

Berdasarkan data terbaru, beberapa zat kimia yang dapat meningkatkan risiko kanker adalah:

1. Zat kimia di tempat kerja

Paparan zat kimia dan polutan di tempat kerja sebelum seseorang berusia 30 tahun dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker

## 2. Radiasi medis

Radiasi medis yang digunakan untuk mengobati penyakit lainnya juga dapat meningkatkan risiko kanker.

## Rokok

Jenis kanker yang dapat disebabkan oleh kebiasaan merokok menurut data terbaru adalah:

1. Kanker paru-paru: Kanker paru-paru merupakan jenis kanker yang paling umum di Indonesia, dan merokok dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker paru-paru.
2. Kanker mulut: Kanker mulut merupakan jenis kanker yang dapat disebabkan oleh kebiasaan merokok.
3. Kanker hati: Kanker hati merupakan jenis kanker yang dapat disebabkan oleh kebiasaan merokok.
4. Kanker pankreas: Kanker pankreas merupakan jenis kanker yang dapat disebabkan oleh kebiasaan merokok.

Kebiasaan merokok merupakan penyebab utama kanker paru, dan faktor ini menjadi penting untuk dipertimbangkan, terutama bagi orang yang merokok secara berkala

## Obesitas

Obesitas dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker, terutama karena kelebihan berat badan dan obesitas dapat memicu perubahan hormonal dan inflamasi yang berkontribusi pada perkembangan kanker.

## Alkohol

Konsumsi alkohol berlebihan dapat meningkatkan risiko terjadinya berbagai jenis kanker, seperti kanker paru, hati, pankreas, mulut, dan kerongkongan. Hal ini disebabkan oleh *asetaldehid* yang merupakan hasil metabolisme etanol di dalam tubuh.

*Asetaldehid* ini merupakan zat kimia beracun dan bersifat karsinogen yang dapat merusak DNA dan protein, memicu pertumbuhan sel hati melebihi normalnya, dan sel-sel baru tumbuh akan membentuk kanker sebagai akibat dari terjadinya mutasi gen.

## Sosial Ekonomi

Sosial ekonomi dapat memengaruhi risiko kanker melalui berbagai faktor, seperti akses terhadap layanan kesehatan, pola makan, lingkungan kerja, dan gaya hidup.

Beberapa faktor risiko kanker yang terkait dengan sosial ekonomi meliputi:

1. Akses terhadap layanan kesehatan

Sosial ekonomi yang rendah dapat menghambat akses terhadap layanan kesehatan yang berkualitas, termasuk deteksi dini dan pengobatan kanker.

2. Pola makan

Sosial ekonomi juga dapat memengaruhi pola makan seseorang, di mana diet yang tidak sehat dapat meningkatkan risiko kanker.

3. Lingkungan kerja

Lingkungan kerja yang kurang sehat dan paparan zat kimia berbahaya di tempat kerja juga dapat menjadi faktor risiko kanker yang terkait dengan sosial ekonomi.

4. Gaya hidup

Sosial ekonomi juga dapat memengaruhi gaya hidup seseorang, seperti konsumsi alkohol berlebihan dan merokok, yang merupakan faktor risiko kanker.

Faktor-faktor ini menunjukkan bahwa sosial ekonomi dapat berperan penting dalam menentukan risiko kanker seseorang melalui akses terhadap layanan kesehatan, pola makan, lingkungan kerja, dan gaya hidup yang dipengaruhi oleh kondisi sosial ekonomi individu.

## 1.4 Diagnosis dan Klasifikasi Kanker

Menurut Liwang et al, (2020) Penentuan diagnosis kanker melibatkan beberapa langkah dan pemeriksaan, yang bergantung pada jenis kanker yang dialami pasien.

Berikut adalah langkah-langkah umum dalam penentuan diagnosis kanker:

1. Pemeriksaan Fisik: Pemeriksaan fisik diperlukan untuk menentukan ukuran dan lokasi kanker, serta untuk menilai kemungkinan lesi metastasis
2. Pemeriksaan Laboratorium: Pemeriksaan laboratorium, seperti tes darah dan biopsi, dapat digunakan untuk mengidentifikasi kanker
3. Pemeriksaan Radiologi: Pemeriksaan radiologi, seperti kolonoskopi, CT scan, dan USG, dapat digunakan untuk mengidentifikasi kanker dan menilai penyebarannya
4. Pemeriksaan Onkologi: Pemeriksaan onkologi, seperti tes molekul tumor, dapat digunakan untuk mengidentifikasi jenis kanker dan tahapnya

Setelah pemeriksaan selesai, dokter akan mengklasifikasikan kanker berdasarkan tipe, tahap, dan penyebarannya. Ini disebut staging, yang menentukan tingkat keberhasilan terapi yang dapat diberikan pasien.

Huether and McCance (2019) menyebutkan klasifikasi kanker umumnya melibatkan lima kelompok besar yang digunakan untuk mengklasifikasikan kanker, yaitu:

1. Kanker ganas: Merupakan kanker yang bersifat ganas dan dapat menyebar ke bagian tubuh lain
2. Kanker jinak: Merupakan kanker yang tumbuh lambat dan tidak menyebar ke bagian tubuh lain
3. Kanker in situ: Merupakan kanker yang terbatas pada tempat asalnya tanpa menyebar ke jaringan sekitarnya
4. Kanker metastatik: Merupakan kanker yang telah menyebar ke bagian tubuh lain dari tempat asalnya

5. Kanker primer: Merupakan kanker yang pertama kali muncul di organ atau jaringan tertentu

Klasifikasi ini membantu dalam memahami sifat dan karakteristik kanker, serta memengaruhi penanganan dan pengobatan yang akan diberikan kepada pasien.

## 1.5 Tatalaksana, Prognosis, dan Pencegahan Kanker

Menurut Perhimpunan Onkologi Indonesia (2010), Tatalaksana kanker meliputi beberapa tahap yang penting untuk mengurangi risiko terkena kanker dan mengobati kanker yang telah terjadi.

Berikut adalah beberapa tahap tatalaksana kanker:

1. Pencegahan  
Pencegahan merupakan tahap awal dalam tatalaksana kanker, yang melibatkan mengurangi risiko terkena kanker dengan cara seperti mengurangi konsumsi alkohol, mengurangi konsumsi garam, dan mengurangi konsumsi makanan yang mengandung banyak gula
2. Pemantauan  
Pemantauan merupakan tahap yang penting dalam tatalaksana kanker, yang melibatkan pemeriksaan periode konsisten untuk mengidentifikasi kanker dalam tahap awal
3. Pengobatan  
Pengobatan merupakan tahap yang penting dalam tatalaksana kanker, yang melibatkan cara seperti radioterapi, kimia terapi, dan operasi untuk mengobati kanker yang telah terjadi
4. Pemulihan  
Pemulihan merupakan tahap yang penting dalam tatalaksana kanker, yang melibatkan cara seperti rehabilitasi dan pengobatan efek samping untuk mengembalikan kualitas hidup pasien

## 5. Pengawasan

Pengawasan merupakan tahap terakhir dalam tatalaksana kanker, yang melibatkan pemeriksaan periode konsisten untuk mengidentifikasi kanker yang mungkin terjadi kembali

Tatalaksana kanker ini membantu dalam mengurangi risiko terkena kanker dan mengobati kanker yang telah terjadi dengan cara yang efektif dan efisien

Prognosis kanker merujuk pada perkiraan perkembangan penyakit kanker pada seseorang, termasuk kemungkinan kesembuhan, respons terhadap pengobatan, dan perkiraan harapan hidup. Prognosis kanker sangat dipengaruhi oleh jenis kanker, stadium penyakit, respons terhadap pengobatan, dan faktor-faktor individu lainnya seperti usia dan kondisi kesehatan secara keseluruhan (Huether and McCance, 2019).

Cara menentukan prognosis kanker meliputi:

### 1. Pemeriksaan fisik

Dokter akan melakukan pemeriksaan fisik untuk menentukan ukuran dan lokasi kanker, serta untuk menilai kemungkinan lesi metastasis

### 2. Pemeriksaan radiologi

Pemeriksaan radiologi; seperti kolonoskopi, CT scan, dan USG, dapat digunakan untuk mengidentifikasi kanker dan menilai penyebarannya

### 3. Pemeriksaan onkologi

Pemeriksaan onkologi; seperti tes molekul tumor, dapat digunakan untuk mengidentifikasi jenis kanker dan tahapnya

### 4. Pemeriksaan histopatologi

Histopatologi adalah bagian dari pemeriksaan yang melibatkan analisis sampel sel kanker untuk mengidentifikasi jenis kanker dan tahapnya

### 5. Staging

Staging merupakan proses untuk mengidentifikasi tahap kanker dan menentukan tingkat keberhasilan terapi yang dapat diberikan pasien.

Hanata and Freitag (2011) menyebutkan Beberapa tindakan yang dapat dilakukan untuk mencegah kanker, sebagai berikut:

1. Menjaga pola makan sehat: Mengonsumsi makanan sehat dan seimbang dapat membantu menurunkan risiko terkena kanker.
2. Menjaga berat badan ideal: Menjaga berat badan yang sehat dan ideal juga merupakan faktor penting dalam pencegahan kanker.
3. Aktif bergerak: Menjaga aktivitas fisik, seperti berjalan atau berpartisipasi dalam kegiatan olahraga, dapat membantu dalam pencegahan kanker.
4. Menghindari konsumsi alkohol berlebihan: Konsumsi alkohol berlebihan dapat meningkatkan risiko terkena kanker, oleh karena itu mengurangi atau menghindari konsumsi alkohol dapat membantu dalam pencegahan kanker.
5. Menghindari faktor risiko lainnya: Menghindari paparan zat kimia berbahaya dan radiasi juga merupakan langkah penting dalam pencegahan kanker.

Melalui pola hidup sehat, aktivitas fisik teratur, dan menghindari faktor risiko tertentu, seseorang dapat mengurangi risiko terkena kanker dan meningkatkan kesehatan secara keseluruhan.

## **Bab 2**

# **Epidemiologi Kanker Paru**

### **2.1 Pendahuluan**

Kanker paru telah menjadi penyebab utama kematian terkait kanker selama bertahun-tahun di Amerika Serikat, statistik insidensi dan mortalitas bervariasi di berbagai belahan dunia. Pada negara-negara industri, pola merokok sosial dan kultural yang berevolusi telah mengarah pada peningkatan dan pemerataan kejadian kanker paru pada wanita, melampaui tingkat insidensi pada pria. Sebagai kontras, kenaikan ekonomi berperan luas dalam praktik merokok dan kejadian kanker namun secara umum juga menimbulkan risiko-risiko dari paparan lingkungan, khususnya polusi udara. Penelitian-penelitian terkini juga telah mengungkapkan korelasi klinis, radiologi, dan patologis, mengarah pada pemahaman yang lebih besar pada profil molekuler dan terapi target, serta penekanan terhadap peningkatan insidensi histologi adenokarsinoma.

Selain itu, bukti-bukti mengenai manfaat skrining kanker paru telah mengarah pada usaha-usaha untuk mengidentifikasi perokok berisiko tinggi dan pengembangan alat prediksi. Tulisan ini juga mencakup diskusi pada karakteristik epidemiologi dari grup-grup khusus termasuk wanita dan non perokok. Beragam kecenderungan dalam merokok mendikte pola-pola internasional secara luas pada insidensi dan mortalitas kanker paru. Dengan penurunan tingkat merokok pada negara berkembang dan pengetahuan yang diperoleh telah mewujudkan gambaran molekuler dari tumor-tumor, munculnya

faktor-faktor risiko dan gambaran penyakit akan mengarah pada perubahan dalam lanskap epidemiologi kanker paru.(Torre et al., 2015)

## 2.2 Epidemiologi Dampak Penyakit

Pada tingkat internasional, kanker paru terus menjadi penyebab kematian utama terkait kanker pada pria dan wanita. Berdasarkan tingkat perkembangan ekonomi, tidak ada perbedaan kematian yang disebabkan kanker pada pria, namun angka kematian yang lebih tinggi disebabkan yang kanker pada wanita pada negara-negara industri dibandingkan dengan negara-negara berkembang. Di antara wanita-wanita pada negara berkembang, kematian disebabkan kanker paru tertinggal di belakang kematian yang disebabkan kanker payudara. Insidensi dan mortalitas kanker paru sangat berkaitan pada pola merokok sigaret.

Dengan memuncaknya tingkat merokok (umumnya oleh pria, diikuti wanita), insidensi dan mortalitas kanker paru meningkat dalam dekade berikutnya sebelum mengalami penurunan yang dipengaruhi oleh program pengendalian tembakau yang komprehensif. Tren ini telah muncul sebelumnya pada negara-negara industri sebagaimana dengan perkembangan dunia. Di Amerika Serikat dan Inggris, insidensi dan mortalitas kanker paru telah menurun jauh sejak tahun 1990an.

Sebaliknya, negara-negara berkembang, termasuk Brasil, Rusia, India, Cina, dan Afrika Selatan (BRICS), terus memiliki angka merokok yang tinggi, baik pria dan wanita. Negara-negara tersebut menunjukkan insidensi kanker yang lebih rendah namun dengan beban mortalitas yang tinggi dibandingkan negara-negara maju. Penyebab-penyebab dari pola-pola ini mencakup akses yang tidak merata menuju fasilitas kesehatan yang menyebabkan keterlambatan diagnosis dan pengobatan, kontaminasi lingkungan, dan barier sosiokultural.

### 2.2.1 Negara-negara Industri dan Ekonomi Maju

Di Amerika Serikat, insidensi kanker paru pada pria memuncak pada tahun 1980an, diikuti penurunan, dengan pola serupa pada wanita 20 tahun kemudian. Thun et al. menemukan pada tahun 1960an, risiko relatif kematian yang disebabkan kanker paru pada perokok dibandingkan bukan perokok adalah

lebih dari empat kali lipat lebih tinggi pada pria dibandingkan pada wanita (Thun et al., 2013).

Setelah 40 tahun kemudian, risiko wanita telah meningkat drastis, hampir identik dengan pria. Kematian disebabkan kanker paru pada pria saat ini menurun pada rata-rata 2,9% per tahun yang merupakan dua kali lipat angka pada wanita. Dengan mengabaikan perbedaan antar ras dan grup etnik, non-Hispanic berkulit putih dan orang-orang berkulit gelap memiliki angka kematian dan insidensi tertinggi.

Pria kulit hitam, khususnya, memiliki mortalitas tertinggi, hampir dua kali lipat pada bangsa asia amerika, grup yang memiliki mortalitas terendah terkait kanker. Ketimpangan rasial dan etnis ini sebagian besar disebabkan oleh perbedaan prevalensi merokok sigaret, sejalan dengan tingkat reseksi yang lebih rendah dan tingkat probabilitas stadium lanjut saat diagnosis pada grup minoritas.

Inggris memiliki tren insidensi merokok dan kanker paru yang mirip dengan Amerika Serikat. Prevalensi pria merokok memuncak pada tahun 1940an hingga 1950an, diikuti dengan sebuah puncak insidensi kanker paru pada tahun 1970an. Meskipun mengalami penurunan pada kedua jenis kelamin, kanker paru tetap menjadi *malignansi* kedua terbanyak di negara Inggris. Benua Eropa menunjukkan variasi geografis yang luas dalam angka insidensi kanker paru.

Secara umum, angka tertinggi terdapat di Eropa tengah dan timur, namun insidensi keseluruhan benua telah menurun pada pria sejak awal tahun 1990an. Pengecualian pada Norwegia, Finlandia, Spanyol, dan Perancis, ketika tingkat kanker paru tetap stabil. Pada wanita, peningkatan insidensi kanker paru telah melambat di Amerika Serikat dan Inggris, namun angka-angka terus meningkat di Eropa tengah dan timur. Perbedaan-perbedaan regional merefleksikan stadium dini dari epidemik tembakau pada negara-negara seperti Belarusia, Hungaria, Polandia, dan Federasi Rusia.

Ditambah itu, ketidakmerataan sosioekonomi dan pendidikan, serta diagnosis pada stadium akhir penyakit, berperan pada variabilitas insidensi dan mortalitas kanker paru di wilayah Eropa. Akhirnya, serupa dengan Amerika Serikat, keberlangsungan hidup kanker paru lebih rendah dibandingkan keganasan lain di Eropa. EUROCARE-5 melaporkan sebuah rata-rata 5 tahun keberlangsungan hidup sebesar 13% dari seluruh pasien kanker paru yang didiagnosis selama tahun 2000-2007, dengan rentang dari 9% di Inggris hingga 15% di Eropa tengah.

Di Asia, Jepang memiliki tingkat insidensi dan mortalitas kanker paru yang tinggi, dibandingkan dengan Eropa dan Amerika Serikat. Pria telah memiliki insidensi kanker paru yang lebih tinggi dibandingkan wanita sejak tahun 1970an dan berlanjut meliputi mayoritas dari kasus-kasus kanker paru di Jepang hari ini terutama disebabkan perbedaan gender dalam prevalensi merokok. Sebaliknya, tingkat mortalitas pada wanita adalah lebih rendah di Jepang dibandingkan negara-negara industri lain, yang mungkin disebabkan tingginya insidensi *adenokarsinoma* dengan mutasi-mutasi yang responsif terhadap terapi target.

Brasil, Rusia, India, Cina, dan Afrika Selatan dikenal dengan ekonomi yang tumbuh cepat. Satu dari beberapa negara Amerika Selatan dengan registrasi kanker adalah Brasil, di mana merokok tembakau memuncak pada tahun 1993 dan diikuti peningkatan pada wanita. Demikian juga, di Federasi Rusia, penyebab kematian tertinggi pada pria sangat dikaitkan dengan angka merokok dan konsumsi alkohol yang sangat tinggi (60%), dengan angka yang jauh lebih rendah pada wanita.

Oleh karena itu, Rusia merupakan salah satu negara dengan tingkat mortalitas tertinggi pada pria di seluruh negara-negara Eropa namun di antara yang terendah pada wanita. Angka mortalitas saat ini sedang menurun, setelah memuncak pada awal tahun 1990an, namun penggunaan tembakau tetap menjadi penghalang utama terhadap kendali kanker yang efektif. Faktor-faktor risiko tambahan di Rusia mencakup polusi lingkungan dan paparan lingkungan kerja di fasilitas nuklir dan pertambangan asbes (Youlden, Cramb and Baade, 2008).

Sebagai perbandingan, insidensi dan mortalitas kanker paru di India merupakan yang terendah di dunia. Kanker yang paling umum pada pria adalah kanker kepala dan leher, lambung, dan esofagus, berkaitan dengan penggunaan tembakau tak berasap; sementara kanker paling umum pada wanita adalah kanker serviks dan payudara. Sebuah studi di India bagian utara menyebutkan bahwa kanker sel *squamous* paru merupakan jenis histologi yang paling sering ditemukan pada perokok dan secara umum. Merokok sigaret memiliki prevalensi berkisar dari 28% hingga 57% pada pria, sementara itu rokok linting merupakan produk rokok yang paling sering digunakan (92%).

Pada tahun 2005, jumlah total pada kasus baru kanker paru di Cina melebihi 500.000 kasus. Menurut GLOBOCAN 2012, kanker paru merupakan *malignansi* terbanyak dan penyebab mortalitas kanker di Cina, mewakili 21% dari semua kanker dan 27% dari semua kematian terkait kanker. Insidensi dan

mortalitas kanker paru lebih tinggi di wilayah timur Cina dan area perkotaan, hal ini berkaitan dengan gaya hidup kebarat-baratan. Namun demikian, tingkat mortalitas meningkat lebih pesat di area pedesaan diakibatkan oleh akses yang rendah terhadap pelayanan kesehatan.

Sebagai itu, angka kematian terkait usia lebih tinggi pada pria Cina, 68% merupakan perokok, namun angka insidensi kanker paru meningkat lebih cepat pada wanita. Faktor-faktor risiko di antara wanita Cina mencakup merokok pasif, polusi udara, dan penggunaan bahan bakar biomassa domestik.

## 2.2.2 Negara-negara Berkembang

Laporan terhadap epidemiologi kanker di Afrika terbatas oleh kurangnya data register yang adekuat. Di antara negara-negara di benua Afrika, tingkat insidensi dan mortalitas cukup rendah, kanker paru menempati urutan kelima penyebab kanker pada pria Afrika dan bahkan tidak menempati urutan 10 besar pada wanita.

Hal ini disebabkan rendahnya prevalensi merokok (10% pada pria dan <2% pada wanita) sejalan dengan rendahnya harapan hidup dari populasi masyarakat. Kanker paru memiliki insidensi yang tinggi di wilayah-wilayah tertentu di negara-negara bagian utara Afrika dari Sahara bagian barat, Morocco, Algeria, Tunisia, dan Libya, dan hal ini merupakan penyebab utama kematian terkait kanker pada pria di Afrika utara dan selatan.(Jemal et al., 2010)

Amerika selatan memiliki insidensi yang beragam di berbagai negara dan dengan jumlah kasus pria lebih tinggi dibandingkan dengan wanita. Insidensi dan mortalitas tertinggi pada pria dapat ditemukan di Uruguay dan pada wanita di Venezuela serta Argentina. Negara-negara dengan populasi yang lebih rendah seperti Ekuador, Bolivia, Guyana memiliki tingkat terkait usia yang sangat rendah, namun lebih tinggi dibandingkan Afrika tengah dan Timur tengah.

Wilayah-wilayah Asia lain memiliki insidensi kanker paru yang sangat bervariasi, namun cukup konsisten pada wilayah berbeda. Negara-negara Asia terdekat dengan Eropa timur seperti Armenia, Turki, dan Kazakhstan memiliki angka kanker paru tertinggi di dunia. Korea dan Asia tenggara sedikit lebih rendah, dan negara-negara Asia tengah termasuk Yaman dan Arab Saudi memiliki tingkat insidensi kanker paru terendah di dunia. Perbedaan regional yang signifikan ini mencerminkan kecenderungan geografis dari epidemi tembakau.

## 2.3 Epidemiologi Histopatologi Kanker Paru

Kanker paru secara tradisional terbagi menjadi dua grup utama, tipe *small cell* dan *non small cell*. Pembagian ini secara progresif spesifik dengan pemanfaatan gambaran histopatologi dan penanda *imunohistokimia*, dan saat ini sedang dibuat untuk membedakan *adenokarsinoma* invasif dari lesi-lesi pre-invasif. Lebih lanjut, pengetahuan lebih jauh mengenai karakteristik molekuler dari kanker paru dan ketersediaan terapi target sangat memengaruhi klasifikasi dari kanker paru.

### 2.3.1 Histologi

*Adenokarsinoma* merupakan sub tipe histologis paling sering dari kanker paru pada pria dan wanita. Sebelum tahun 1990an, karsinoma sel squamous paru merupakan sub tipe histologis yang paling sering ditemukan, khususnya pada pria. Sejak saat itu, insidensi *adenokarsinoma* meningkat lebih tinggi dibandingkan karsinoma sel squamous di Amerika Serikat, Kanada, banyak negara-negara Eropa, dan Jepang.

Namun demikian, penggantian ini belum diobservasi di negara-negara lain, seperti Spanyol dan Belanda. Angka *adenokarsinoma* yang lebih tinggi dari kanker paru sel squamous dan *small cell* ditemukan pada wanita. Karena itu, proporsi *adenokarsinoma* meningkat di banyak negara sebanding dengan peningkatan insidensi kanker paru pada wanita. Temuan-temuan ini mencerminkan perbedaan dalam jenis sigaret (termasuk versi filter dan rendah-tar) lebih sering digunakan pada wanita seperti juga predisposisi genetik dan paparan lingkungan pada wanita bukan perokok (Govindan et al., 2012).

Pada tahun 2011, International Association for the Study of Lung Cancer, American Thoracic Society, dan European Respiratory Society mengajukan kategori *adenokarsinoma* terbaru berdasarkan bukti histologi dari invasi. Lesi-lesi preinvasif diklasifikasikan pada keberlanjutan dari *hyperplasia adenomatous atipikal* (AAH) menuju *adenokarsinoma in situ* (AIS), dan *adenokarsinoma* invasif minimal mencakup lesi kecil (<3 cm) dengan invasi ≤5 mm.

Adenokarsinoma invasif mencakup beragam pola (misalnya, adenokarsinoma predominan lepidic [LPA], asinar, papilaris, mikropapilaris, dan solid)

dibedakan oleh disrupsi tumor pada >5 mm membran dasar alveolar. Pembagian ini berkorelasi dengan outcome klinis, dengan lesi preinvasif memiliki perjalanan klinis yang lambat dengan tingkat penyembuhan hampir 100%, berbalikan dengan karsinoma invasive, yang memiliki prognosis sangat buruk. Penelitian-penelitian terkini menunjukkan AIS, MIA, dan LPA memiliki insidensi yang lebih tinggi di Jepang dibandingkan dengan populasi negara-negara barat.

Kanker paru sel squamous merupakan sub tipe terbanyak kedua, berkisar 20% dari neoplasma paru primer di Amerika Serikat. Tumor-tumor ini dibedakan secara histologis dengan formasi butir squamous, produksi keratin, dan jembatan interaseluler. Secara historis, kanker paru sel squamous timbul lebih sering sebagai lesi-lesi sentral, namun insidensi tumor-tumor perifer meningkat.

Kanker paru *small cell*, dengan perjalanan klinis agresif, berkisar 14% dari kanker paru dan umumnya timbul sebagai sebuah massa perihilar dengan metastasis *lymph node* dini dan ektensif. Hal ini sangat berkaitan dengan riwayat merokok dan umumnya menyebabkan sindrom *paraneoplastik*. Sub tipe kanker paru yang lebih jarang adalah tumor *large cell* (3%), *adenosquamous* (1-2%), dan *carcinoid* (1-2%).

### 2.3.2 Penanda Molekuler

Perubahan genetik paling umum pada *adenokarsinoma* paru adalah reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) dan mutasi pengaktif KRAS. Insersi dan delesi EGFR ditemukan pada kurang lebih 15% dari *adenokarsinoma* paru di Amerika Serikat, dengan peningkatan frekuensi pada non perokok (43% berbanding 11% pada perokok) dan bangsa Asia (hingga 60% pada wanita Asia).

Pada penyakit stadium lanjut, mutasi ini memprediksi prognosis dan sensitivitas yang lebih baik terhadap inhibitor-inhibitor *tirosin kinase* EGFR (TKI) seperti *erlotinib*, *gefitinib*, dan *afatinib*. Sebaliknya, mutasi-mutasi KRAS timbul lebih sering pada perokok dan cenderung menggambarkan prognosis yang lebih buruk. Belum ada terapi target yang tersedia untuk jenis mutasi ini, uji klinis sedang dilakukan untuk menguji obat-obat yang menargetkan efektor-efektor hilir dan KRAS teraktivasi.

Mutasi-mutasi penggerak tambahan pada *adenokarsinoma* paru muncul dengan frekuensi <1-4%, termasuk penyusunan kembali gen ALK, translokasi ROS1, mutasi HER2, mutasi BRAF, dan translokasi RET. Penyusunan kembali ALK

secara bermakna secara klinis, namun saat mutasi ini menciptakan sebuah produk fusi, paling sering dengan EML4, yang memprediksi sensitivitas terhadap inhibitor ALK *tirosin kinase* seperti *crizotinib* dan *ceritinib*. Lebih lanjut, tumor-tumor yang positif ALK telah dikaitkan dengan pola histologis asinar atau padat dengan ciri *signet ring*. (Trinh et al., 2015)

## 2.4 Faktor-faktor Risiko dan Paparan Lingkungan

Banyak sekali faktor risiko kanker paru, yang paling umum mencakup gaya hidup, paparan lingkungan dan pekerjaan. Peran faktor-faktor ini beragam bergantung pada lokasi geografis, sex, dan karakteristik ras, kecenderungan genetik, serta interaksi sinergis di antara faktor-faktor tersebut.

### **Merokok Sigaret, Merokok Pasif, dan Rokok Elektrik**

Merokok sigaret merupakan faktor risiko utama terhadap pembentukan kanker paru. Sejak laporan the Surgeon General tentang merokok dan kesehatan pada tahun 1964, di mana saat itu 52% pria Amerika dan 35% wanita Amerika merupakan perokok aktif, prevalensi merokok sigaret di Amerika Serikat dan kanker paru telah banyak menurun.

Meski nikotin sendiri tidak bersifat karsinogenik, terdapat 55 substansi dalam asap sigaret yang dianggap karsinogenik oleh International Agency for Research on Cancer termasuk hidrokarbon *aromatic polisiklik* dan 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK). Aktivasi mereka mengarah pada pembentukan tambahan DNA dan diikuti *metilasi hen*, perubahan sekuens DNA, amplifikasi atau delesi segmen DNA, serta penambahan atau pengurangan seluruh kromosom.

Risiko relatif dari kanker paru pada perokok dibandingkan dengan perokok bervariasi dari 10 hingga 30 kali lipat, dan derajat risiko tergantung pada jumlah sigaret yang dihisap setiap hari dan bungkus per tahun. Cerutu dan rokok pipa tembakau juga dikaitkan dengan peningkatan risiko berkembangnya kanker paru.

Paparan perokok pasif juga mengarah pada risiko yang terkait dosis dari kanker paru. Öberg dkk. Meneliti efek paparan tembakau lingkungan pada 192 negara

di enam benua dan menemukan bahwa 40% anak-anak dan 33%-35% dari non perokok terpapar pada asap rokok. Jumlah terbanyak berada di Eropa, Pasifik barat, dan wilayah Asia Tenggara; jumlah terendah ditemukan di Afrika. Lebih dari 600.000 kematian di seluruh dunia, kebanyakan dari mereka adalah wanita, dikaitkan dengan merokok pasif pada tahun 2004.

Serupa dengan temuan Öberg mengenai risiko relatif bagi kanker paru pada orang dewasa non perokok yang terpapar asap rokok pada 1.21 (95% CI: 1.13-1.3), banyak badan-badan regulasi telah melaporkan peningkatan pada risiko kanker rokok sebanyak 20 hingga 30% akibat paparan terhadap ETS. Angka terbanyak dari perkiraan kematian pada orang dewasa yang dikaitkan dengan perokok pasif, namun bukan disebabkan oleh kanker paru, melainkan penyakit jantung iskemik dan asma.

Rokok elektrik menimbulkan kontroversi terhadap risiko potensial dari penggunaan jangka panjang, beserta perannya dalam menginisiasi kegiatan merokok dan potensi berhenti merokok. Survei National Youth Tobacco pada tahun 2012 mengungkapkan prevalensi penggunaan rokok elektrik di antara siswa SMP dan SMA di Amerika Serikat berkisar 6,8%, sementara prevalensi pada orang dewasa dalam survei bersama National Adult Tobacco berkisar 1,9%.

Meskipun penggunaan sigaret konvensional jauh lebih tinggi (18% pada orang dewasa), insidensi penggunaan rokok elektrik meningkat pesat dan telah dikaitkan dengan peluang lebih tinggi dari merokok sigaret dan peluang lebih rendah untuk berhenti merokok. Bahkan semakin mengkhawatirkan, penelitian lebih dini telah menunjukkan bahwa uap rokok elektrik menginduksi pola ekspresi gen pada sel-sel *epitelial bronkial* manusia yang serupa dengan yang terpapar oleh asap sigaret (Meza et al., 2015).

### **Bahan Bakar Biomassa Domestik**

Bahan bakar biomassa yang tidak terproses, yaitu kayu, sisa panen, kotoran hewan, dan batubara, digunakan oleh sekitar setengah populasi dunia untuk memasak atau memanaskan di rumah tangga, terutama di Asia timur dan selatan. Emisi dalam ruangan pada rumah tangga ini mengandung konsentrasi hidrokarbon aromatik polisiklik, benzena, dan senyawa-senyawa karsinogenik lain yang tinggi.

Beberapa penelitian telah mengkonfirmasi sebuah peningkatan risiko kanker paru yang berkaitan dengan bahan bakar biomassa, dengan sebuah analisis

menunjukkan odds rasio (OR) 4.93% (95%: 3.73-6.52) di antara pengguna batubara di Asia dibandingkan dengan pengguna bahan bakar non solid. Sebuah meta analisis memasukkan subyek dari Eropa dan Amerika Utara, sebagai tambahan terhadap Asia, melaporkan kecenderungan serupa pada risiko kanker paru dengan paparan terhadap batubara, biomassa, dan bahan bakar campuran. Penelitian-penelitian tambahan telah melaporkan peningkatan risiko penggunaan aspal "batubara berasap" dibandingkan dengan bahan antrasit "batubara tak berasap", serta peningkatan risiko dengan paparan domestik pada perokok dibandingkan non perokok.

### **COPD dan Kondisi Paru Lainnya**

Saat studi-studi epidemiologi melaporkan sekitar 20-30% perokok berkembang mengidap COPD dan 10-15% berkembang mengidap kanker paru, COPD saat ini merupakan komorbid terbanyak pada pasien dengan kanker paru, dengan beragam prevalensi antara 30 dan 70%.

Sebuah studi Kohort dari kasus-kasus kanker paru yang baru terdiagnosis, melaporkan memiliki prevalensi COPD sebesar enam kali lipat lebih besar daripada perokok tanpa kanker. Penelitian tambahan telah menunjukkan faktor-faktor seperti peningkatan derajat obstruksi saluran nafas, peningkatan usia, penurunan indeks massa tubuh, dan kapasitas difusi paru terhadap karbon monoksida <80% dikaitkan dengan diagnosis kanker paru.

Selanjutnya, luas suatu emfisema pada CT merupakan faktor risiko independen bagi kanker paru, serta sebagai predictor mortalitas spesifik kanker. Sebuah analisis terkini dengan hampir 25000 kasus dari International Lung Cancer Konsortium juga menunjukkan insidensi dan mortalitas kanker paru sangat berkaitan dengan emfisema. Mekanisme yang diajukan terhadap hubungan antara COPD dan kanker paru adalah proses remodeling matriks dan perbaikan paru yang mengarah pada pembentukan dari transisi dan *karsinogenesis epitel mesenkim*.

Sebagai tambahan, penelitian terkait genom telah mengidentifikasi hubungan antara emfisema dan kanker paru pada beberapa lokus kromosom, yang mendukung gagasan mengenai kerentanan terhadap kanker paru dapat mencakup varian-varian gen terkait COPD. Dalam sebuah meta analisis, ditemukan bahwa orang yang tidak pernah merokok dengan riwayat bronkitis kronis, tuberkulosis, atau pneumonia memiliki risiko yang lebih besar mengalami kanker paru.(Ward et al., 2004)

## Paparan Lingkungan Pekerjaan

Paparan terhadap asbes merupakan penyebab kanker paru oleh paparan lingkungan pekerjaan yang paling sering ditemukan. Pekerja-pekerja di tambang dan pengolahan asbes, galangan kapal, konstruksi, tekstil dan insulasi, dan perbaikan mobil berada pada risiko tertinggi. Berbagai mekanisme ditemukan tentang karsinogenesis, yaitu induksi dari kerusakan oksidatif dan diikuti delesi DNA, perubahan gen somatik, dan peningkatan penyebaran dari karsinogen tembakau menuju epitelium saluran nafas. Markowits dkk.

Mengevaluasi 2.377 insulator Amerika Utara dan menemukan peningkatan risiko kanker paru berkaitan dengan paparan asbes (rate ratio: 3.6, 95% CI:1.7-7.6) dan asbestosis (rate ratio: 7.4, 95% CI: 4.0-13.7), dengan efek sinergis pada perokok. Paparan buangan diesel juga telah diteliti pada pekerja industri truk dan penambang batubara. Proyek SYNERGY, sebuah analisis dari 11 studi case control yang dilakukan di Eropa dan Kanada, yang mencakup 13.304 kasus, menunjukkan bahwa paparan buangan diesel berkaitan dengan peningkatan risiko kanker paru (OR:1.31, 95% CI: 1.19-1.43) setelah melakukan kontrol pada paparan pekerjaan lainnya.

Temuan serupa diperoleh pada studi yang dilakukan di industri truk dan tambang non metal Amerika Serikat. Pekerjaan lain dengan peningkatan insidensi dari kanker paru antara lain tambang batubara, paving aspal dengan paparan tar batubara, penyapu cerobong, dan melukis meskipun risikonya cenderung lebih rendah dibandingkan pada asbes dan buangan diesel. Paparan metal dan organik lain telah dikaitkan dengan kanker paru termasuk berilium, kadmium, kromium, silika, formaldehyd, benzo(a)pyrene, nikel, debu metal keras, dan klorida vinil, yang sering bertindak sinergis dengan merokok tembakau (Loret-Tieulent et al., 2015).

## Polusi Udara Sekitar dan Paparan Lingkungan Lainnya

Studi-studi Eropa dan Amerika telah mengevaluasi kaitan antara polusi udara sekitar dengan risiko kanker paru. Studi ESCAPE, sebuah analisis cohort multipel dari sembilan negara Eropa, menemukan bahwa konsentrasi *particulate matter* (PM) dalam udara sekitar sangat berkaitan dengan risiko kanker paru (hazard ratio [HR]: 1.22, 95% CI; 1.03–1.45), khususnya *adenocarcinoma*.

Penelitian di Kanada, Belanda, dan Inggris juga menemukan PM dengan median diameter aerodinamik kurang dari 2,5  $\mu\text{m}$  (PM2.5), sebagai tambahan

terhadap nitrogen oksida, nitrogen dioksida, dan sulfur dioksida dikaitkan dengan risiko kanker paru yang lebih besar. Di Amerika Serikat, analisis cohort dari *Cancer Prevention Study* (CPS) II menemukan sebuah peningkatan mortalitas kanker paru dengan peningkatan konsentrasi PM2.5 pada perokok dan orang yang tidak merokok.

Arsenik ditemukan secara alami pada air minum dan makanan telah diaplikasikan dengan kanker paru. Heck dkk. telah mengevaluasi 223 kasus kanker paru dan menemukan sebuah OR 2.75 (95% CI; 1.00–7.57) pada kanker small cel dan sel squamous pada subyek-subyek dengan peningkatan konsentrasi arsenik kuku kaki. Paparan radon rumah tangga merupakan faktor risiko lain terhadap kanker paru.

Sebuah analisis dari cohort CPS II mendemonstrasikan sebuah hubungan linier antara konsentrasi radon dan mortalitas kanker paru. Sebuah penelitian case control di Spanyol menemukan hasil yang serupa, dan juga mencatat sebuah interaksi yang kuat dengan tembakau (OR: 2.21 95% CI: 1.33–3.69 pada bukan perokok vs. OR: 73 95% CI: 20–268 pada perokok berat) (Torre et al., 2014).

### **Diet dan Nutrisi**

Konsumsi buah dan sayuran telah dikaitkan dengan penurunan risiko kanker paru pada perokok aktif; memakan sayuran hasil persilangan, khususnya, berbanding terbalik dengan risiko kanker paru. Sebuah analisis dari 264 sampel jaringan kanker paru menunjukkan miRNA yang diekspresikan secara berbeda di antara subyek-subyek dengan konsumsi buah dan sayuran kaya querцитin berbanding dengan buah dan sayuran rendah querцитin.

Banyak studi telah dilakukan untuk mengevaluasi efek kadar vitamin dan konsumsi vitamin pada risiko kanker paru. Konsumsi kalsium dari makanan dan suplemen telah menunjukkan hubungan yang berkebalikan dengan risiko kanker paru pada wanita yang tidak merokok (HR: 0.66, 95% CI: 0.48–0.91), perokok aktif terutama pada adenokarsinoma paru.

Sebagai tambahan, intake besi total dikaitkan secara terbalik dengan risiko kanker paru pada wanita, sementara intake magnesium total meningkatkan risiko pada pria dan perokok aktif; tidak ada hubungan signifikan ditemukan antara tembaga, selenium, dan zink dengan risiko kanker paru. Johansson dkk. mengungkapkan bahwa peningkatan kadar serum vitamin B6 dan metionin berkaitan dengan risiko kanker paru yang lebih rendah pada perokok aktif, orang yang berhenti merokok, dan orang yang tidak pernah merokok di Eropa.

Dua penelitian menunjukkan sebuah efek protektif pada wanita yang tidak pernah merokok dengan konsumsi vitamin D  $\geq 400$  IU/hari dan konsumsi suplemen kedelai. Sebaliknya, the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study mengungkapkan insidensi kanker paru yang lebih besar dan mortalitas keseluruhan pada pria perokok yang diberikan suplemen 20mg betakaroten harian. Mereka juga mendorong US Preventive Services Task Force (USPSTF) untuk menegakkan rekomendasi melawan penggunaan dari vitamin E untuk pencegahan kanker paru.

Selain itu, USPSTF menyimpulkan bahwa tidak terdapat cukup bukti untuk merekomendasikan suplementasi vitamin, mineral, dan multivitamin apa pun untuk mencegah kanker paru (Gilhodes et al., 2015).

### Faktor Genetik

Faktor-faktor genetik yang mengacu kepada peningkatan kerentanan terhadap kanker paru kurang diteliti dengan baik. Kerabat generasi pertama dari pasien kanker paru memiliki risiko yang lebih tinggi, bahkan setelah merubah kebiasaan merokok. Suatu meta analisis dari 28 studi case control dan 17 studi cohort observasional pada individu-individu dengan riwayat keluarga positif kanker, menemukan bahwa sebuah RR 1.84 (95% CI: 1.64–2.05) untuk berkembangnya kanker paru.

Sebagai tambahan, penelitian-penelitian yang berkaitan luas dengan genom telah memetakan lokus-lokus yang rentan pada berbagai kromosom, termasuk 5p15.33 dan 3q28, di antara lainnya, namun analisis lanjut tidak menunjukkan hasil serupa. Penelitian lain telah mengidentifikasi polimorfisme pada beragam enzim seperti pada enzim sitokrom p450 dan gen-gen yang memperbaiki DNA, juga pada mutasi germline pada EGFR (Malvezzi et al., 2013).

## 2.5 Pengukuran Risiko Kanker Paru dan Dampaknya Pada Diagnosis Dini

Pengecualian pada penghentian kebiasaan merokok, mungkin pengurangan terbesar pada tingkat mortalitas kanker paru berkaitan dengan diagnosis pada stadium dini, diikuti dengan reseksi bedah. Saat rontgen dada dan skrining sitologi sputum tidak menunjukkan suatu manfaat, deteksi dini melalui CT dada dosis rendah saat ini disetujui oleh USPSTF.

The National Lung Screening Trial (NLST) membandingkan skrining tahunan dengan CT dada dosis rendah (LDCT) dengan rontgen dada selama tiga tahun pada 33 pusat kesehatan Amerika Serikat pada 53.454 subyek risiko tinggi berusia 55 hingga 74 tahun yang merokok paling tidak 30 bungkus per tahun dan menemukan pengurangan mortalitas kanker paru sebesar 20%.

Berbagai uji klinis berjalan di Eropa akan menyediakan informasi kritis tambahan terkait potensi manfaat dari skrining kanker paru. Namun, skrining CT dikaitkan dengan tingginya temuan positif dan dapat mengarah pada identifikasi dari beberapa kanker paru dengan agresivitas rendah. Demikian, stratifikasi risiko yang lebih baik menggunakan model-model prediksi atau biomarker dari risiko kanker paru, serta pemahaman yang lebih baik terhadap karakteristik biologis dari kanker-kanker agresif diperlukan untuk memaksimalkan manfaat dari skrining (Govindan et al., 2012).

Bahkan di antara perokok, risiko kanker paru cukup bervariasi berdasarkan pada faktor-faktor seperti usia, kuantitas dan durasi merokok, dan paparan lingkungan. Ada usaha-usaha dilakukan dengan mengelompokkan risiko kanker paru untuk mengidentifikasi individu-individu yang paling cocok bagi skrining kanker paru atau menyaring kelayakan bagi uji-uji pencegahan. Beberapa model berdasarkan karakteristik demografi, merokok, dan faktor risiko lainnya telah secara empiris menggunakan cohort yang relatif besar.

Di antara mereka, model Bach dikembangkan menggunakan informasi dari 18.172 subjek pada uji efikasi karoten dan retinol, yang mengikuti perokok berat dan pekerja yang terpapar asbes dari tahun 1989 hingga 1996. Model ini disahkan dalam the Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study dan cenderung mengabaikan risiko absolut 10 tahun kanker paru sementara memiliki sebuah kekuatan membedakan dibandingkan dengan model risiko kanker payudara.

Demikian juga model Spitz yang berasal dan disahkan dalam suatu penelitian cohort dari 1.851 pasien kanker paru dan 2.001 kontrol dari sebuah pusat tersier tunggal. Faktor-faktor risiko di antara perokok aktif dan mantan perokok, termasuk paparan terhadap asap tembakau lingkungan, debu, uap, bahan kimia, riwayat emfisema, dan riwayat keluarga pengidap kanker, memprediksi sebuah peningkatan risiko kanker. Akhirnya, model Liverpool Lung Project, disahkan dalam banyak populasi independen, adalah berdasarkan pada data mengenai durasi merokok, riwayat pneumonia atau kanker, riwayat keluarga

penderita kanker paru, dan paparan asbes untuk memprediksi risiko kanker paru lima tahun.

Penelitian terkini telah berfokus pada identifikasi biomarker dari risiko kanker paru, perilaku agresif pada kanker dini, dan prognosis. Biomarker ini dapat dihasilkan oleh sel-sel neoplastik itu sendiri, lingkungan mikro tumor, atau host. Meskipun sebuah kemajuan substansial dalam penemuan biomarker, tantangan tetap dialami, mencakup seleksi dari ciri khas kandidat yang sesuai berdasarkan pada spesivitas tumor dan pendekatan yang efektif, heterogenitas genetik tumor, dan reproduksibilitas pada penelitian-penelitian validasi eksternal.

## 2.6 Populasi Khusus

Insidensi kanker paru meningkat pada wanita dan telah bertambah dua kali lipat sejak pertengahan tahun 1970an. Peningkatan ini telah dikaitkan dengan peningkatan kerentanan pada wanita dibandingkan pada pria, meskipun hasil studi-studi menimbulkan konflik. Data dari UK's Health Improvement Network menunjukkan bahwa wanita perokok berat (>20 sigaret per hari) memiliki peluang lebih besar mengalami kanker paru dibandingkan pria dengan riwayat merokok serupa.

Namun, sebuah studi kohort prospektif yang besar di Amerika Serikat memperdebatkan teori peningkatan kerentanan pada kanker paru yang diberikan paparan rokok yang sama. Peningkatan risiko kanker paru pada wanita juga dikaitkan dengan varian genetik, paparan lingkungan, faktor hormonal, dan virus onkogenik. Peran dari faktor-faktor reproduktif dan hormonal masih kontroversial, dengan hasil beragam dalam studi-studi yang mengevaluasi asosiasi antara paritas, usia menarche, dan menopause.

Meskipun berbagai studi case control melaporkan peningkatan risiko kanker paru terhadap terapi hormonal eksogen, studi-studi cohort prospektif menunjukkan tingkat kanker paru yang sama setelah menyesuaikan kadar merokok.

Infeksi HPV telah dicurigai dalam patogenesis kanker paru pada wanita di Asia, namun di Amerika Serikat, tingkat infeksi pada tumor jauh lebih rendah, dan sebuah studi di Finlandia dari 311 wanita dengan kanker paru, tidak ditemukan bukti peningkatan risiko terhadap kanker paru dengan infeksi HPV sub tipe 16

dan 18 di antara perokok dan bukan perokok. Wanita dengan kanker paru memiliki tingkat bertahan hidup yang lebih baik dibandingkan pria dalam berbagai grup usia, stadium penyakit, dan tipe pengobatan.

Sekitar 10-20% kanker paru timbul pada orang-orang yang bukan perokok dengan insidensi yang lebih tinggi pada wanita dibandingkan pada pria. Faktanya, di Asia Selatan, diperkirakan bahwa 83% wanita dengan kanker paru bukan merupakan perokok (Van der Heyden et al., 2009).

## **Bab 3**

# **Epidemiologi Kanker Serviks**

### **3.1 Pendahuluan**

Kanker masih menjadi penyebab utama kematian pada perempuan dan laki-laki di dunia. Kejadian kanker di dunia terus meningkat. Diperkirakan sebanyak 19,3 juta kasus kanker baru dan sepuluh juta kasus kematian karena kanker yang terjadi di seluruh dunia. Prevalensi kanker yang paling tinggi di dunia adalah kanker payudara, kanker paru, kolorektal, prostat, perut (Sung et al., 2021).

Penyakit kanker adalah salah satu penyakit kronis yang mengancam kesehatan manusia secara fisiologis dan psikologis, serta dapat mengancam kematian. WHO memperkirakan kasus kanker tahunan akan meningkat selama dua dekade ke depan (Firmania, 2017). Sebanyak 80% kasus kanker terjadi di negara berkembang (Imelda, Fatwa; Santosa, Heru; Lumbanraja, Sarma N; Lubis, 2020).

Kanker yang paling banyak terjadi pada perempuan adalah kanker payudara dan kanker ginekologi. Pada kanker ginekologi yang paling sering dialami oleh perempuan adalah kanker serviks dan kanker korpus uteri. Kanker serviks menjadi kanker nomor dua paling banyak setelah kanker payudara. Sebanyak 604.000 kasus baru dan 342.000 kasus kematian karena kanker serviks. Kanker serviks merupakan penyebab kematian terbanyak di 36 negara, khususnya

negara-negara Afrika sub sahara (Malawi, Afrika Selatan, dan Afrika tengah), Amerika selatan, negara-negara Asia tenggara (WHO, 2023)

Prevalensi kanker serviks di Indonesia menempati posisi kedua setelah kanker payudara pada perempuan, sebanyak 36.633 kasus batu atau 9,2% dari total kasus kanker yang terjadi di Indonesia. Menurut Yayasan Kanker Indonesia penyebab tingginya kasus kanker di Indonesia saat ini adalah kondisi lingkungan yang menghasilkan zat karsinogenik dan pola hidup individu yang kurang sehat (Putri, 2022).

Pada perempuan dengan kanker serviks tidak hanya kebutuhan fisiologis dan psikologis yang terganggu, namun juga kebutuhan sosial, spiritual dan kultural khususnya pada perempuan usia subur. Banyak perempuan dengan kanker serviks harus berhenti bekerja karena penyakitnya, terbatas kegiatan yang dapat dilakukan. Khususnya pada perempuan dengan garis keluarga matrilineal mengalami tekanan dalam keluarga karena tidak memiliki anak perempuan dikarenakan tidak bisa memiliki anak lagi (Mahardika, Setyowati and Afiyanti, 2021).

Upaya yang dilakukan oleh pemerintah untuk mengatasi kanker serviks, di antaranya upaya promotif dan preventif. Upaya promotif yang dilakukan pemerintah adalah meningkatkan kesadaran masyarakat untuk melakukan deteksi dini kanker serviks dengan pemeriksaan tes IVA dan pap smear. IVA dan pap smear ditanggung oleh BPJS Kesehatan (Imelda, Fatwa; Santosa, Heru; Lumbanraja, Sarma N; Lubis, 2020). Selain itu juga pemeriksaan DNA HPV (Putri, 2022). Sedangkan upaya preventif yang dilakukan adalah memberikan vaksinasi HPV pada remaja putri.

## **Pengertian**

Kanker serviks atau kanker leher rahim merupakan pertumbuhan sel-sel abnormal pada serviks (Imelda, Fatwa; Santosa, Heru; Lumbanraja, Sarma N; Lubis, 2020). Sel-sel abnormal ini tumbuh terus menerus dan tidak terkoordinasi dibandingkan jaringan lain sekitarnya. Sel abnormal yang tumbuh secara cepat dan agresif tersebut dapat menyerang sel dan jaringan yang sehat (Firmana, 2017).

## **Faktor Penyebab**

Penyebab kanker serviks utama adalah infeksi virus HPV (human papillomavirus) (Zhang, Shaokai; Xu, Huifang; Zhang, Luyao; Qiao, 2020). HPV adalah kelompok virus yang menginfeksi leher rahim, dan sering menular

melalui hubungan seksual. Dari 100 jenis virus HPV, hanya 15 jenis terkait dengan kanker serviks, terutama HPV 16 dan HPV 18.

Selain infeksi HPV, ada beberapa faktor lain yang dapat meningkatkan risiko kanker serviks, seperti:

1. Merokok

Hal ini dapat terjadi pada perokok aktif dan pasif karena tembakau mengandung bahan-bahan karsinogen. Asap rokok menghasilkan *polycyclic aromatic hydrocarbons heterocyclic amine* yang saat dikunyah menghasilkan zat nitrosamin. Zat ini terdapat di cairan serviks perempuan yang perokok dan dapat menjadi karsinogen infeksi virus.

2. Memiliki daya tahan tubuh lemah

Pada pasien HIV/AIDS dan pasien yang mengonsumsi obat-obatan *imunosupresan* memiliki daya tahan tubuh yang lemah dan berisiko terinfeksi HPV. Selain itu pasien yang melakukan terapi radiasi juga akan menurunkan daya tahan tubuh.

3. Usia melakukan hubungan seksual

Perempuan yang melakukan hubungan seksual sebelum usia 18 tahun berisiko tinggi mengalami infeksi HPV. Selain itu juga dapat terjadi pada perempuan yang melakukan hubungan seksual aktif dan bergonta-ganti pasangan, atau perempuan yang memiliki suami/pasangan seksual yang sering bergonta-ganti pasangan seks.

4. Faktor sosial dan etnis.

Pada perempuan dengan tingkat ekonomi menengah ke bawah berisiko tinggi mengalami kanker serviks.

5. Penggunaan pil KB

Pada perempuan yang menggunakan pil KB lebih dari lima tahun berisiko tinggi terkena kanker serviks.

6. Melahirkan lebih dari 5 anak atau melahirkan pada usia di bawah 17 tahun

Beberapa faktor lain menurut Kemenkes (2024) dan Imelda, Fatwa; Santosa, Heru; Lumbanraja, Sarma N; Lubis (2020) yang dapat meningkatkan risiko kanker serviks:

1. Riwayat keluarga dengan kanker
2. Penggunaan obat *dietilstilbestrol* (DES) yang sebelumnya digunakan untuk mencegah keguguran
3. Penggunaan obat *imunosupresan*, yang dapat meningkatkan risiko kanker serviks
4. Diet rendah carotinoid dan asam folat
5. Pemakaian pembalut. Frekuensi ganti pembalut yang teratur dapat mengurangi risiko kanker serviks
6. Penggunaan sabun antiseptik untuk vagina yang terlalu sering dapat mematikan bakteri flora vagina sehingga meningkatkan risiko terinfeksi kuman HPV melalui vagina.

### Tanda dan Gejala

Seringnya kanker serviks tidak menunjukkan tanda dan gejala yang khas saat tahap pra kanker. Namun tanda dan gejala kanker serviks yang sering ditemukan, yaitu:

1. Keputihan  
Keputihan jangka panjang yang berbau busuk dan berwarna kekuningan yang terkadang bercampur darah.
2. Perdarahan vagina  
Perdarahan vagina yang abnormal, di luar siklus menstruasi dan juga perdarahan yang terjadi pada perempuan yang sudah mengalami menopause. Selain itu terdapat perdarahan setelah berhubungan seksual.
3. Nyeri  
Terdapat nyeri saat berhubungan seksual dan saat buang air kecil. Nyeri dapat menjalar ke panggul bila kanker sudah memasuki stadium lanjut.

Selain itu kanker serviks memiliki beberapa gejala sesuai dengan tahapannya, yaitu:

1. Gejala tahap awal

Pada tahap awal biasanya tidak menimbulkan gejala yang mudah diamati.

2. Gejala tingkat lanjut

Gejala yang muncul adanya rasa sakit dan perdarahan saat berhubungan seksual, perdarahan spontan di luar siklus menstruasi, keputihan yang berlebihan, nyeri panggul.

## 3.2 Stadium Kanker Serviks

Sel kanker berkembang secara bertahap (staging). Perkembangan ini menggambarkan tingkat penyebaran kanker. Stadium yang tepat penting dalam menentukan terapi dan menilai prognosis. Stadium kanker dilakukan dengan berdasarkan ukuran atau luasnya primer tumor dan ada tidaknya penyebaran ke kelenjar getah bening (Firmana, 2017).

Sistem pengelompokan stadium yang digunakan berbeda pada masing-masing kanker. Pada kanker serviks menggunakan sistem staging yang disebut dengan TNM. Pada sistem TNM menilai terjadinya pertumbuhan kanker dan tersebar dengan tiga cara, yaitu sejauh mana perluasan tumor primer (T), ada tidaknya perluasan ke dalam kelenjar getah bening (N), dan ada tidaknya metastasis jauh (M). Setelah itu dikelompokkan dalam stadium 0, I, II, III, dan IV.

Stadium kanker serviks berdasarkan FIGO (Johnson et al., 2019):

1. Stadium 0

Pada kanker stadium 0 disebut juga karsinoma in situ. Hal ini berarti kanker belum menyerang bagian yang lain dan sel abnormal hanya ada di permukaan serviks. Pada kondisi ini tingkat kesembuhan pasien mendekati 100%.

## 2. Stadium I

Stadium ini merupakan stadium awal, di mana sel kanker sudah tumbuh di dalam serviks, namun belum menyebar ke area lain. Pada stadium ini terbagi menjadi dua tahapan, yaitu:

### a. Stadium IA

Pada stadium IA terdapat invasi kanker <5 mm

### b. Stadium IB

Terdapat ukuran lesi lebih dari 5 mm.

## 3. Stadium II

Pada stadium II kanker sudah menyebar ke bagian luar serviks, tetapi belum ke dinding panggul dan hanya sepertiga bagian bawah vagina.

Pada stadium ini dibagi menjadi dua tahapan:

### a. Stadium IIA

Pada stadium ini terdapat lesi yang berukuran < 4 cm, yang menyebar dua pertiga bagian atas vagina.

### b. Stadium IIB

Pada stadium ini sel kanker sudah menyebar ke dinding pelvik.

## 4. Stadium III

Pada stadium III sel tumor sudah menyebar ke jaringan lunak sekitar vagina dan serviks sepanjang dinding panggul. Stadium III ini terbagi menjadi tiga tahap, yaitu:

### a. Stadium IIIA

Pada stadium IIIA sel tumor sudah menyebar ke sepertiga bagian vagina bawah, tapi belum menyebar ke dinding panggul

### b. Stadium IIIB

Pada stadium ini sel tumor sudah menyebar ke dinding panggul dan dapat disertai atau tidak disertai adanya hidrofrosis atau adanya gagal ginjal

### c. Stadium IIIC

Pada stadium ini tumor sudah menyebar ke kelenjar getah bening panggul dan atau sampai para aorta, terlepas dari ukuran dan luasnya tumor tersebut

## 5. Stadium IV

Kanker serviks stadium IV merupakan tingkatan kanker serviks yang paling akhir, dan biasanya tanda dan gejala sudah parah. Pada stadium ini sel-sel tumor sudah menyebar ke organ-organ di luar serviks dan rahim, seperti mukosa dinding kemih dan sampai ke mukosa rektum. Pada stadium ini terbagi menjadi dua, yaitu:

a. Stadium IVA

Sel-sel tumor sudah menyebar ke organ yang terdekat dari panggul.

b. Stadium IVB

Sel-sel tumor sudah menyebar ke organ yang terjauh dari panggul.

## Penatalaksanaan

Dalam pengobatan kanker serviks ditentukan berdasarkan beberapa faktor, yaitu stadium kanker, penyebaran kanker, ukuran tumor, dan usia pasien. Selain itu kesehatan pasien secara keseluruhan juga dipertimbangkan. Adapun pengobatan kanker terdiri dari pembedahan, radiasi, dan kemoterapi. Pengobatan ini dapat dilakukan salah satunya dan atau kombinasi dua dari tiga tindakan tersebut.

### 1. Pembedahan

Pada pengobatan dengan pembedahan dapat dilakukan pada kanker serviks stadium awal. Jenis pembedahan ini terdiri dari *cryosurgery*, pembedahan dengan laser, histerektomi, bilateral *salpingo-oophorectomie*. Untuk lesi tumor yang besar ( $>4$  cm) dilakukan prosedur *trachelectomy* dan histerektomi radikal.

### 2. Radiasi

Untuk ukuran kanker yang besar (lebih dari 4 cm atau kanker serviks yang menyebar, maka akan dilakukan pengobatan radiasi dengan kemoterapi dilakukan bersamaan, dan merupakan pengobatan primer. Namun tindakan radiasi juga dapat dilakukan kombinasi dengan pembedahan. Jenis terapi radiasi, yaitu terapi radiasi eksternal dengan radioterapi intensitas modulasi, serta radioterapi internal yaitu *brachytherapy*.

### 3. Kemoterapi

Kemoterapi biasanya digunakan untuk kanker stadium lanjut atau kanker yang berulang yang tidak bisa diobati dengan pembedahan ataupun radiasi. Saat ini kemoterapi menjadi pengobatan definitif untuk kanker serviks.

### Pencegahan

Terdapat dua tindakan yang dapat dilakukan untuk pencegahan kanker serviks, yaitu:

#### 1. Tindakan pencegahan primer

Tindakan pencegahan primer yang terpenting untuk mencegah kanker serviks adalah dengan pemberian vaksin HPV. Vaksinasi HPV memberikan tubuh antibodi terhadap virus HPV, sehingga virus yang masuk akan mati. Anjuran WHO vaksinasi HPV diberikan tiga kali, dan diberikan pada remaja di atas usia 18 tahun, pemberian vaksin HPV paling efektif diberikan pada remaja usia 9-13 tahun. Vaksin HPV tidak dianjurkan untuk ibu hamil.

#### 2. Tindakan pencegahan sekunder

Pencegahan sekunder pada kanker serviks adalah melakukan pemeriksaan IVA dan *pap smear*. Skrining secara dini dapat membantu mengetahui penyebaran kanker lebih awal dan meningkatkan prognosis penyakit.

Waktu terbaik melakukan pemeriksaan pap smear adalah antara 10-20 hari setelah hari pertama menstruasi. Pada perempuan yang sudah menikah atau sudah melakukan hubungan seksual dianjurkan untuk melakukan pap smear setahun sekali. IVA tes merupakan skrining kanker serviks yang murah, mudah dan dapat dilakukan. Pemeriksaan ini bukan pemeriksaan invasif sehingga dapat dilakukan oleh dokter, perawat, dan bidan yang sudah melakukan pelatihan.

Diperlukan edukasi kesehatan yang baik untuk meningkatkan kesadaran masyarakat untuk melakukan vaksinasi HPV dan skrining kanker serviks dengan IVA tes dan papsmear. Selain itu dukungan keluarga juga diperlukan agar perempuan dapat melakukan pemeriksaan sedini mungkin, hal ini karena Indonesia memiliki kebudayaan patrilinealisme yang menempatkan laki-laki

sebagai suami merupakan pengambil keputusan dalam keluarga, dan perempuan harus mendapat izin suami.



## **Bab 4**

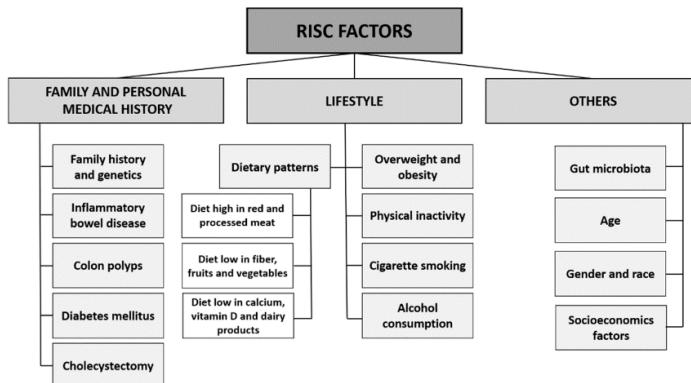
# **Faktor Risiko Genetik dan Lingkungan**

### **4.1 Pendahuluan**

Kanker adalah penyakit kompleks yang disebabkan oleh interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Faktor risiko genetik mengacu pada warisan genetik individu yang dapat meningkatkan kecenderungan untuk mengembangkan kanker, sedangkan faktor risiko lingkungan mencakup berbagai paparan eksternal seperti polusi udara, kebiasaan merokok, paparan radiasi, dan pola makan yang tidak sehat. Penting untuk dicatat bahwa perubahan pola faktor risiko tradisional dapat menjelaskan peningkatan insiden kanker stadium awal.

Penelitian di masa depan harus secara komprehensif membahas potensi faktor risiko yang teridentifikasi ini untuk meningkatkan skrining, pencegahan, dan prediksi risiko kanker yang dipersonalisasi. Pemahaman faktor-faktor risiko kanker membantu dalam mengadopsi strategi pencegahan yang tepat untuk mengurangi risiko kanker dan meningkatkan kesehatan secara keseluruhan. Langkah-langkah pencegahan yang terintegrasi, termasuk pemantauan kesehatan yang teratur dan gaya hidup sehat, merupakan kunci untuk mengurangi beban kanker secara global. Dalam bab ini, kita akan

memperkenalkan konsep dasar tentang bagaimana faktor-faktor ini berkontribusi terhadap epidemiologi kanker.



**Gambar 5.1:** Faktor-faktor Risiko Kanker (Sawicki et al., 2021)

### Faktor Risiko Genetik

Gen memiliki peran penting dalam mengontrol pertumbuhan sel dan fungsi reparasi DNA. Mutasi genetik tertentu dapat meningkatkan risiko kanker. Faktor risiko genetik kanker melibatkan peran gen dalam mengontrol pertumbuhan sel dan reparasi DNA. Kanker sering kali diawali oleh mutasi genetik yang mengubah fungsi normal gen tertentu. Mutasi ini dapat mengaktifkan *oncogenes*, yang mempromosikan pertumbuhan sel kanker, atau menonaktifkan gen penekan tumor, yang menghambat pertumbuhan sel kanker.

1. Gen Penekan Tumor (Tumor Suppressor Genes)

Gen penekan tumor seperti p53 dan RB berperan dalam mencegah pertumbuhan sel kanker dengan menghentikan pertumbuhan sel yang tidak normal atau mengarahkan sel ke apoptosis (kematian sel program).

2. Oncogenes

Oncogenes adalah gen yang ketika teraktivasi secara abnormal, dapat memicu pertumbuhan sel kanker. Mereka bisa menjadi aktif karena mutasi atau amplifikasi.

**Jenis-Jenis Mutasi Genetik dalam Kanker:****1. Mutasi Somatik**

Mutasi yang terjadi selama kehidupan seseorang dan terjadi pada sel-sel tubuh (non-gamet). Mutasi somatik adalah penyebab utama kanker sporadik.

**2. Mutasi Germline**

Mutasi yang diwariskan dari orang tua ke anak-anak mereka. Mutasi germline dapat meningkatkan risiko kanker herediter, seperti kanker payudara atau kanker kolorektal.

Sindrom Kanker Herediter merupakan beberapa kondisi genetik yang diwariskan dari orang tua ke anak-anak mereka dapat meningkatkan kecenderungan terkena kanker. Contohnya termasuk sindrom kanker herediter seperti sindrom Lynch (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer/HNPCC) yang meningkatkan risiko kanker usus besar dan endometrium.

Beberapa sindrom herediter, seperti sindrom kanker herediter, memiliki pola penurunan genetik yang dapat meningkatkan kecenderungan seseorang terkena kanker tertentu. Contoh dari faktor risiko genetik ini termasuk mutasi gen BRCA1 dan BRCA2 yang terkait dengan kanker payudara dan ovarium, serta mutasi gen tertentu yang meningkatkan risiko kanker usus besar. Identifikasi mutasi genetik spesifik dalam keluarga dengan riwayat kanker herediter dapat membantu dalam pencegahan dan pemantauan kanker pada individu yang berisiko.

**Faktor Risiko Lingkungan**

Faktor risiko lingkungan kanker mencakup paparan eksternal yang dapat memengaruhi kerentanan seseorang terhadap kanker. Termasuk paparan terhadap zat kimia berbahaya, polusi udara, radiasi, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol yang berlebihan, serta pola makan yang tidak sehat yang kaya akan lemak jenuh dan rendah serat. Paparan terhadap karsinogen lingkungan dapat meningkatkan kerentanan terhadap kanker dengan merusak DNA atau memengaruhi mekanisme seluler yang mengatur pertumbuhan sel.

**1. Paparan karsinogen lingkungan**

a. Zat kimia berbahaya: Paparan terhadap zat kimia berbahaya seperti asbes, benzene, formaldehida, dan pestisida dapat

meningkatkan risiko kanker dengan merusak DNA dan memicu mutasi genetik.

- b. Polusi udara: Polusi udara yang disebabkan oleh emisi kendaraan bermotor, industri, dan pembakaran bahan bakar fosil dapat mengandung zat-zat karsinogenik yang dapat meningkatkan risiko kanker paru-paru dan sistem pernapasan lainnya.
  - c. Radiasi: Paparan radiasi, baik dari sumber alami seperti sinar matahari maupun dari sumber buatan seperti sinar-X dan radioterapi, dapat menyebabkan kerusakan DNA dan meningkatkan risiko kanker tertentu seperti kanker kulit dan leukemia.
2. Gaya hidup tidak sehat
- a. Merokok dan konsumsi alkohol: Merokok tembakau adalah faktor risiko lingkungan terbesar untuk kanker, terutama kanker paru-paru, mulut, tenggorokan, dan kerongkongan. Konsumsi alkohol berlebihan juga terkait dengan peningkatan risiko kanker mulut, tenggorokan, esofagus, hati, dan payudara.
  - b. Pola makan tidak sehat: Diet yang kaya lemak jenuh, rendah serat, dan rendah konsumsi buah-buahan dan sayuran telah terkait dengan peningkatan risiko beberapa jenis kanker seperti kanker usus besar, payudara, dan prostat.

## 4.2 Interaksi antara Faktor Risiko Genetik dan Lingkungan

Interaksi antara faktor risiko genetik dan lingkungan sering kali memainkan peran penting dalam perkembangan kanker. Misalnya, seseorang yang memiliki kerentanan genetik tertentu terhadap kanker tertentu mungkin lebih rentan terhadap efek karsinogen lingkungan, seperti paparan asap rokok atau polusi udara.

Pemahaman tentang bagaimana faktor-faktor ini saling berinteraksi dapat membantu dalam identifikasi individu yang berisiko tinggi dan pengembangan

strategi pencegahan yang sesuai. Paparan lingkungan yang merusak dapat berinteraksi dengan faktor risiko genetik untuk meningkatkan risiko kanker. Individu dengan kerentanan genetik tertentu mungkin lebih rentan terhadap efek karsinogen lingkungan.

1. Modifikasi risiko oleh lingkungan

- a. Paparan karsinogen lingkungan pada individu dengan kerentanan genetik: Individu dengan mutasi genetik tertentu mungkin lebih rentan terhadap efek karsinogen lingkungan. Misalnya, seseorang dengan mutasi BRCA1 atau BRCA2 yang terkait dengan kanker payudara memiliki risiko lebih tinggi jika terpapar radiasi ionisasi atau polutan lingkungan lainnya.
- b. Efek perlindungan lingkungan: Sebaliknya, lingkungan yang sehat dan gaya hidup yang sehat dapat mengurangi risiko kanker bahkan pada individu dengan predisposisi genetik. Contohnya, pola makan yang kaya serat dan rendah lemak jenuh dapat membantu mengurangi risiko kanker usus besar, bahkan pada individu dengan riwayat keluarga kanker usus besar.

2. Interaksi dengan pola hidup

- a. Merokok dan risiko genetik: Merokok dapat meningkatkan risiko kanker paru-paru secara signifikan, terutama pada individu dengan kerentanan genetik tertentu, seperti individu dengan mutasi genetik dalam jalur detoksifikasi karsinogen.
- b. Pengaruh diet pada risiko kanker: Pola makan yang sehat dan aktivitas fisik yang cukup dapat mengurangi risiko kanker, bahkan pada individu dengan kerentanan genetik. Sebaliknya, diet tinggi lemak dan rendah serat dapat meningkatkan risiko kanker, terlepas dari faktor genetik.

#### 4.2.1 Interaksi Gen-Lingkungan dalam Perkembangan Kanker Paru-Paru

Beban kesehatan masyarakat akibat kanker paru terus meningkat di seluruh dunia. Kanker ini dipandang sebagai penyakit heterogen yang terkait terutama dengan paparan tembakau. Telah ditetapkan bahwa merokok tembakau

menyumbang lebih dari 60% risiko kanker paru-paru (Cheng et al., 2016). Rokok mengandung lebih dari 7000 bahan kimia berbahaya yang terdaftar sebagai agen penyebab peradangan dan kanker pada manusia (Shiels et al., 2014).

Paparan asap rokok adalah penyebab kanker paru-paru, yang secara tidak proporsional memengaruhi orang-orang yang hidup dengan pendapatan rendah. Hal ini juga menyebabkan dampak ekonomi negatif yang besar pada masyarakat minoritas dan kurang terwakili. Deteksi dini kanker paru sangat penting sebagai alat manajemen untuk pengobatan yang efektif.

Hosgood dkk. meneliti interaksi gen dan polutan udara rumah tangga (HAP) yang terkait dengan kanker paru-paru di kalangan non-perokok. Mereka menemukan bahwa risiko kanker paru meningkat 20% dan 30% di antara mereka yang menggunakan HAP bahan bakar padat dan batu bara. Mereka juga mengamati bahwa individu dengan SNP rs9387478 yang terletak di kromosom 6 gen GOPC dan SNP rs4488809 dan rs2395185 yang terletak di kromosom 6, 3 terhadap penggunaan batu bara yang signifikan secara statistik (Hosgood et al., 2015).

Studi lain yang mengevaluasi hubungan antara interaksi gen-radon dan kanker paru-paru di antara para penambang uranium mencatat bahwa kromosom 5q23.2 dengan SNP rs6891344 dan rs11747272 memiliki efek interaksi OR yang diperkirakan sebesar 3,9 dan 3,4, menunjukkan bahwa kerentanan terhadap kanker paru-paru lebih tinggi di antara para pekerja uranium yang terpapar gas radioaktif radon (Rosenberger et al., 2018).

#### **4.2.2 Interaksi Gen-Lingkungan dalam Perkembangan Kanker Kolorektal**

Kanker kolorektal (CRC) adalah penyakit heterogen yang dimulai melalui akumulasi perubahan herediter dan epigenetik yang terus menerus, yang menyebabkan perubahan mukosa usus besar normal menjadi neoplasma jinak, dan kemudian menjadi karsinoma invasif (Bardhan and Liu, 2013). CRC diklasifikasikan sebagai penyebab utama kematian ketiga setelah kanker paru-paru dan prostat pada pria dan kanker payudara pada wanita (Siegel et al., 2014).

Angka kejadian dan kematian akibat CRC sangat bervariasi menurut lokasi geografis di seluruh dunia. Sekitar 55% kasus CRC terjadi di negara-negara industri. Namun, angka kematian tertinggi terjadi di negara berkembang (Cho

et al., 2016). Tingkat kelangsungan hidup yang buruk di negara berkembang dapat dikaitkan dengan tidak adanya layanan perawatan kesehatan yang memadai, diagnosis yang kurang tepat, dan kondisi ekonomi (Issa, 2014)]. Namun, mekanisme molekuler yang memengaruhi kerentanan yang tinggi terhadap CRC masih dalam penyelidikan.

Para ilmuwan telah menyatakan bahwa ketidakstabilan gen dan faktor lingkungan merupakan faktor utama yang bertanggung jawab atas terjadinya CRC (Haggar and Boushey, 2009). Ketidakstabilan gen melibatkan penyimpangan struktural atau perubahan jumlah salinan kromosom, yang menyebabkan hilangnya fungsi gen penekan tumor seperti APC, P53, PI3K, dan WNT, dan ini menyumbang sekitar 85% kasus CRC (Bogaert and Prenen, 2014).

Metilasi DNA yang menyimpang dalam sistem perbaikan ketidakcocokan (MMR) dapat menyebabkan peningkatan tingkat mutasi lebih dari 100 kali lipat dibandingkan dengan sel normal (Bogaert and Prenen, 2014). Konsekuensi langsungnya adalah ketidakberdayaan genom untuk bereplikasi dengan baik (De'angelis et al., 2018), dan inaktivasi gen yang bertanggung jawab atas MMR, seperti MLH1 dan MSH2, yang menyumbang antara 2-3% kasus CRC (Atef et al., 2020).

Di sisi lain, Andersen dkk. memperhatikan bahwa konsumsi alkohol, daging merah dan daging olahan, serta produk susu, serta kurangnya aktivitas fisik dan BMI yang tinggi, secara signifikan meningkatkan risiko CRC setelah disesuaikan dengan kovariat lain seperti usia dan jenis kelamin (Andersen et al., 2013).

Dari studi asosiasi genom mereka (GWAS), Song dkk. menemukan bahwa individu yang mengonsumsi alkohol dalam jumlah besar memiliki kemungkinan 2,47 kali lebih besar untuk mengembangkan CRC dibandingkan mereka yang tidak pernah mengonsumsi alkohol. Mereka juga memperhatikan individu dengan SNP rs6687758 yang dekat dengan gen DUSP10 memiliki rasio odds 1,47 lebih besar dibandingkan dengan peminum non-alkohol dengan CRC.

Penelitian mereka juga menunjukkan bahwa SNP rs4444235 pada 14q22.2 dan SNP rs2423279 pada 20p12.3 dapat berinteraksi dengan olahraga teratur dan penggunaan aspirin dalam risiko CRC (Song, Scholtemeijer and Shah, 2020). Peneliti lain juga mencatat bahwa alkohol menginduksi karsinogenesis dengan mengubah enzim yang memetabolisme alkohol, termasuk *alkohol*

*dehidrogenase* (ADH), *asetaldehid dehidrogenase* (ALDH), dan *sitokrom P450 2E1* (CYP2E1), dan dengan memodulasi aktivitas enzim *metilen tetrahidrofolat reduktase* (MTHFR), yang berperan penting dalam metabolisme folat (Offermans et al., 2018).

#### 4.2.3 Interaksi Gen-Lingkungan dalam Perkembangan Kanker Kandung Kemih

Kanker kandung kemih menduduki peringkat keempat sebagai kanker yang paling umum di seluruh dunia dan menyebabkan lebih banyak kematian pada pria dibandingkan dengan wanita. WHO memperkirakan bahwa lebih dari 81.000 kasus baru kanker kandung kemih akan terjadi pada tahun 2020 dan 17.900 kematian diperkirakan terjadi akibat penyakit ini pada tahun 2020 (Siegel et al., 2014).

Kanker kandung kemih juga dianggap sebagai penyakit yang berhubungan dengan kebiasaan merokok. Peningkatan kesadaran dan pemahaman tentang epidemiologi dan faktor risiko terkait dapat membantu dalam mengembangkan dan menerapkan langkah-langkah pencegahan untuk mengurangi insiden kanker kandung kemih (Westmaas et al., 2014). Koutros dkk. menunjukkan bahwa penyebab utama risiko kanker kandung kemih adalah paparan pestisida di tempat kerja (Koutros et al., 2016).

Lesseur dkk. melakukan studi kontrol berbasis populasi di New Hampshire untuk mengevaluasi interaksi gen-lingkungan, dengan fokus pada *polimorfisme genetik* dan paparan arsenik dosis rendah. Mereka menunjukkan bahwa kerentanan terhadap kanker kandung kemih mungkin terkait dengan variasi gen yang terlibat dalam metabolisme arsenik dan stres oksidatif. Mereka juga menemukan bahwa individu dengan genotipe AQP3 memiliki *rasio odds* (OR) dua kali lebih besar untuk kanker kandung kemih pada kelompok paparan arsenik yang tinggi dibandingkan dengan mereka yang berada dalam kelompok paparan arsenik rendah dengan genotipe yang sama.

Dari analisis lebih lanjut terhadap varian GST, mereka menunjukkan bahwa individu dengan paparan arsenik tinggi memiliki OR 5,4, sedangkan mereka yang terpapar arsenik rendah memiliki OR 0,8 (Lesseur et al., 2012). Risiko efek kanker kandung kemih lebih diperkuat ketika genotipe ini dikombinasikan dengan merokok (OR = 7,32) dan PAH (OR = 3,02) (Hung et al., 2004).

Penelitian lain yang mengevaluasi interaksi gen-lingkungan terkait polimorfisme genetik dan metabolisme kafein menunjukkan tidak ada bukti interaksi antara CYP1A1, CYP1A2, dan NAT2 dan konsumsi kafein pada risiko kanker kandung kemih, tetapi efek yang signifikan secara statistik diamati ketika penyesuaian tidak dilakukan pada beberapa perbandingan (Villanueva et al., 2009; Tao et al., 2012).

#### 4.2.4 Interaksi Gen-Lingkungan dalam Perkembangan Kanker Payudara dan Kanker Ovarium

Kanker payudara dan ovarium dianggap sebagai kanker yang berhubungan dengan hormon wanita dan secara kolektif memiliki perilaku yang secara langsung dan tidak langsung dipengaruhi oleh paparan *xenoestrogen* (Henderson and Feigelson, 2000). Hubungan antara faktor risiko lingkungan dan gaya hidup mungkin lebih kuat atau lebih lemah untuk wanita dengan risiko genetik kanker payudara atau ovarium yang lebih besar dibandingkan dengan wanita dengan risiko genetik yang lebih kecil (Qi et al., 2014).

Oleh karena itu, penelitian interaksi gen-lingkungan akan membantu mengidentifikasi perempuan yang berisiko tinggi terkena kanker payudara dan ovarium dan diperlukan untuk mengenali risiko genetik baru dan lebih memahami faktor-faktor yang sudah diketahui sebelumnya (Dite et al., 2017). Penelitian di bidang tersebut juga akan memungkinkan untuk memberikan skrining tambahan dan tindakan pencegahan kepada perempuan yang berisiko tinggi (Stevens et al., 2011).

Kanker payudara dan ovarium adalah jenis kanker yang paling sering didiagnosis pada wanita di tahun 2019. Keduanya menyumbang lebih dari 293.800 kasus baru dan 55.730 kematian, yang masing-masing setara dengan sekitar 17% dan 9% dari semua diagnosis dan kematian akibat kanker baru di Amerika Serikat (Siegel et al., 2014).

Studi pengujian genetik dan konseling menemukan bahwa wanita yang membawa BRCA1 dan BRCA2 dalam garis keturunan keluarga mereka memiliki risiko kumulatif 72% dan 69% terkena kanker payudara pada usia 80 tahun, dan memiliki risiko kumulatif 41% (pada BRCA1) dan 17% (pada BRCA2) terkena kanker ovarium pada usia 80 tahun (Kuchenbaecker et al., 2017; Matsumoto et al., 2023).

Namun, terjadinya kanker payudara dan ovarium pada wanita mungkin juga bergantung pada faktor lain, seperti riwayat endometriosis, penggunaan terapi hormon menopause (MHT), penggunaan kontrasepsi oral, ligasi tuba, menyusui, dan mutagen yang ditularkan melalui makanan (foodborne mutagens) (Usset et al., 2016).

Qui dkk. menemukan bahwa wanita yang mengonsumsi gorengan dalam jumlah yang lebih banyak cenderung memiliki pola makan yang tidak sehat, asupan kalori yang lebih tinggi, tingkat aktivitas fisik yang lebih rendah, dan tingkat kebiasaan duduk yang lebih tinggi (Qi et al., 2014). Akibatnya, asupan makanan yang digoreng dapat menjadi indikator rutinitas makan dan gaya hidup yang tidak diinginkan dan juga dapat berkolaborasi dengan kecenderungan genetik untuk obesitas dan tingkat kematian yang tinggi (Veronese et al., 2017).

Oleh karena itu, disarankan agar wanita mengurangi jumlah konsumsi makanan yang digoreng karena kecenderungan genetik terhadap obesitas, yang selanjutnya dapat memicu perkembangan kanker. Selain itu, telah ditunjukkan bahwa asupan ikan dan asam lemak tak jenuh ganda rantai panjang yang tinggi dikaitkan dengan perubahan genetik yang dapat menyebabkan efek jangka panjang kenaikan berat badan pada wanita (Huang et al., 2019).

#### **4.2.5 Interaksi Gen-Lingkungan dalam Perkembangan Kanker Prostat**

Kanker prostat (PC) adalah suatu bentuk kanker yang dimulai pada kelenjar prostat pada sistem reproduksi pria dan muncul sebagai akibat dari mutasi pada gen penekan tumor atau onkogen, yang menderegulasi fungsi homeostatis dan menyebabkan transformasi sel normal menjadi sel ganas (Cui et al., 2015; Zuber et al., 2017).

PC dianggap sebagai kanker non-kulit atau kanker yang paling sering didiagnosis pada pria di seluruh dunia, meskipun angka kejadian dan kematian berfluktuasi secara substansial berdasarkan populasi dan lokasi geografis (Rebbeck, 2017). Tingkat kejadian PC cenderung lebih tinggi di negara maju. Angka kematian PC tampaknya lebih tinggi di negara berkembang dibandingkan dengan negara industri (Bray et al., 2018)].

Pria keturunan Afrika, termasuk pria Afro-Karibia, Afrika sub-Sahara, dan Afrika-Amerika, menderita angka kematian tertinggi akibat PC dibandingkan dengan etnis lain; sementara angka kematian berkisar antara 18,7 hingga 29,0

per 100.000 pada populasi umum [1.100], angka kematian bahkan lebih tinggi pada pria Afrika-Amerika, yaitu 43 per 100.000 orang, yang menyumbang sekitar 60% dari angka kematian akibat kanker prostat dibandingkan dengan kelompok ras lainnya (Zlotta et al., 2013).

Variabel etiologi yang bertanggung jawab atas perkembangan PC termasuk peningkatan usia, riwayat keluarga, latar belakang etnis kulit hitam, dan faktor genetik. Pilihan gaya hidup dan beberapa faktor lingkungan dapat dimodifikasi. Rokok, misalnya, mengandung lebih dari 7000 bahan kimia berbahaya yang terdaftar sebagai agen penyebab kanker dan inflamasi pada manusia (Tao et al., 2012).

Lebih lanjut, mengenai faktor perilaku, faktor-faktor seperti kurangnya aktivitas fisik, konsumsi alkohol berat, dan asupan kafein yang tinggi dapat berkontribusi pada beberapa gangguan seperti sindrom metabolik, resistensi insulin, perubahan kadar hormon, kekurangan sistem kekebalan tubuh, peradangan, dan gangguan lainnya. Studi interaksi gen dan lingkungan lainnya menunjukkan bahwa asupan kafein yang tinggi dapat meningkatkan risiko kanker prostat.

Lokus herediter utama yang memengaruhi pencernaan kafein adalah *sitokrom P450* (CYP1A1; CYP1A2) dan *reseptor aryl hidrokarbon* (AHR). Peran enzim CYP1A2 adalah untuk memmetabolisme kafein; sementara itu, ARH mengatur transkripsi dari CYP1A2. Akibatnya, interaksi varian-varian ini dengan berbagai gen alelik dapat meningkatkan risiko PC(Taylor et al., 2017).

Namun, penyelidikan lebih lanjut diperlukan untuk memverifikasi apakah kafein mengurangi risiko PC melalui interaksi dengan zat kimia lainnya. Mungkin ada hubungan terbalik antara jumlah asupan kafein yang memperluas alel dan hasilnya.

## 4.3 Pendekatan Terhadap Manajemen Faktor Risiko Kanker

Implikasi dalam pengobatan dan pencegahan:

1. Terapi berbasis genetik

Pemahaman tentang mutasi genetik spesifik dalam kanker dapat membantu merancang terapi yang lebih terarah, seperti terapi target dan imunoterapi.

2. Pencegahan kanker

Identifikasi individu dengan risiko genetik tinggi dapat memungkinkan pencegahan dini atau pencegahan primer melalui tindakan seperti penghapusan faktor risiko tertentu atau pembedahan preventif.

Regulasi genetik kanker merujuk pada proses pengaturan aktivitas gen yang terlibat dalam perkembangan kanker. Regulasi genetik kanker melibatkan sejumlah mekanisme yang kompleks yang mengontrol aktivitas gen, pembelahan sel, dan respons terhadap sinyal lingkungan. Gangguan dalam regulasi genetik dapat menyebabkan pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali.

Pemahaman mendalam tentang regulasi genetik kanker menjadi kunci dalam pengembangan strategi pencegahan, diagnosis, dan pengobatan yang lebih efektif terhadap penyakit ini.

Berikut adalah penjelasan lebih rinci tentang regulasi genetik kanker:

1. Pengaturan ekspresi gen

a. Promotor Gen

Promotor gen adalah wilayah DNA yang mengatur inisiasi transkripsi gen. Dalam kanker, mutasi dalam promotor gen dapat mengakibatkan ekspresi berlebihan atau kurangnya ekspresi gen yang terlibat dalam pengendalian pertumbuhan sel.

b. Faktor Transkripsi

Faktor transkripsi adalah protein yang mengikat ke promotor gen dan mengatur transkripsi DNA menjadi mRNA. Dalam kanker,

perubahan dalam aktivitas faktor transkripsi dapat memengaruhi ekspresi gen yang terlibat dalam proliferasi sel.

## 2. Mekanisme regulasi genetik

### a. Epigenetika

Perubahan epigenetik, seperti metilasi DNA dan modifikasi histon, dapat mengubah aksesibilitas DNA dan mengatur ekspresi gen tanpa mengubah urutan basa DNA. Dalam kanker, perubahan epigenetik dapat menyebabkan pengosongan gen tumor penekan.

### b. RNA Interferensi

RNA interferensi melibatkan regulasi ekspresi gen oleh RNA kecil yang berinteraksi dengan mRNA untuk menghambat transkripsi atau terdegradasi. Dalam kanker, gangguan dalam jalur RNA interferensi dapat mengubah ekspresi gen yang terlibat dalam kontrol seluler.

## 3. Pengendalian siklus sel

### a. Siklus Sel

Siklus sel adalah proses di mana sel-sel berkembang, membelah, dan memperbanyak diri. Dalam kanker, regulasi siklus sel bisa terganggu, menyebabkan sel-sel terus berkembang tanpa hambatan.

### b. Gen Supresor Tumor

Gen supresor tumor, seperti p53 dan RB, berperan dalam mengontrol siklus sel dan mencegah pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Dalam kanker, mutasi atau inaktivasi gen supresor tumor dapat menghilangkan kendali pada siklus sel.

## 4. Respons terhadap sinyal lingkungan

### a. Transduksi sinyal

Sel-sel menerima sinyal dari lingkungan eksternal dan merespons dengan mengaktifkan atau menonaktifkan jalur transduksi sinyal. Dalam kanker, mutasi dalam komponen jalur transduksi sinyal dapat menghasilkan respons seluler yang tidak terkendali.

b. Apoptosis

Apoptosis adalah proses pemrograman kematian sel yang diatur oleh sejumlah jalur sinyal. Dalam kanker, gangguan dalam jalur apoptosis dapat menyebabkan sel-sel kanker bertahan hidup dan terus berkembang.

Manajemen faktor risiko genetik dan lingkungan kanker melibatkan pendekatan holistik yang mencakup edukasi, identifikasi risiko, promosi gaya hidup sehat, pencegahan primer, dan skrining kanker. Upaya ini bertujuan untuk mengurangi risiko kanker populasi dan meningkatkan hasil kesehatan jangka panjang.

Dengan mengadopsi strategi pencegahan yang tepat dan mengelola faktor risiko secara efektif, kita dapat mengurangi beban kanker secara global dan meningkatkan kualitas hidup individu yang terkena dampak.

Tantangan dan peluang di masa depan:

1. Penelitian lanjutan

Penelitian yang lebih lanjut diperlukan untuk memahami lebih lanjut kompleksitas interaksi antara faktor risiko genetik dan lingkungan dalam kanker.

2. Pendidikan masyarakat

Edukasi masyarakat tentang pentingnya pengelolaan faktor risiko kanker, baik yang bersifat genetik maupun lingkungan, merupakan aspek kunci dalam upaya pencegahan.

3. Pengembangan strategi pencegahan yang tepat

Dengan terus meningkatnya pemahaman kita tentang kanker, ada peluang untuk mengembangkan strategi pencegahan yang lebih terarah dan efektif berdasarkan pemahaman yang lebih dalam tentang faktor-faktor risiko.

## **Bab 5**

# **Pencegahan dan Skrining Kanker**

### **5.1 Pendahuluan**

Hari kanker sedunia diperingati setiap tanggal 4 Februari. Penyakit kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi beban kesehatan di seluruh dunia. Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya sel yang abnormal yang bisa berkembang tanpa terkendali dan memiliki kemampuan untuk menyerang dan berpindah antar sel dan jaringan tubuh. (Kemenkes RI, 2023)

Kanker adalah suatu pertumbuhan sel-sel abnormal atau proliferasi sel-sel yang tidak dapat diatur. Tingkat proliferasi antara sel kanker berbeda beda antara satu dengan yang lainnya. Perbedaan sel kanker dengan sel normal terletak pada sifat sel kanker yang tidak pernah berhenti membelah. Kanker merupakan suatu kegagalan morfogenesis normal dan kegagalan diferensiasi normal, artinya pertumbuhan kanker tidak dapat dikendalikan dan tidak pernah memperoleh struktur normal serta fungsi khas jaringan tempat sel kanker tumbuh.

Kanker merupakan suatu penyakit yang menyerang proses dasar kehidupan sel, yang hampir semuanya menambah genom sel (komplemen genetik total sel) serta mengakibatkan pertumbuhan liar dan penyebaran sel kanker.

WHO menyebutkan kanker sebagai salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Data dari *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) menyebutkan bahwa jumlah kasus dan kematian akibat kanker sampai dengan tahun 2018 sebesar 18,1 juta kasus dan 9,6 juta kematian di tahun 2018.

Kematian akibat kanker diperkirakan akan terus meningkat hingga lebih dari 13,1 juta pada tahun 2030 GLOBOCAN menyebutkan bahwa negara-negara di Asia memiliki kontribusi terbesar terhadap kasus kanker di seluruh dunia. Hal ini bisa disebabkan karena sebagian negara dengan populasi besar seperti Cina, India, dan Indonesia berada di Asia (Kemkes RI, 2022).

Pentingnya pencegahan dan skrining yang tepat merupakan langkah awal untuk menghindari atau meminimalisir individu terkena kanker:

## 5.2 Kanker Payudara

### Pendahuluan

Kanker payudara (Carcinoma mammae) didefinisikan sebagai suatu penyakit neoplasma ganas yang berasal dari *parenchyma*. *World Health Organization* (WHO) memasukkan penyakit ini ke dalam International Classification of Diseases (ICD) dengan kode nomor 17. Kanker payudara merupakan jenis kanker yang memiliki kontribusi tertinggi terhadap prevalensi kanker pada perempuan di Indonesia. Kanker payudara memiliki angka kematian yang tinggi yang disebabkan terlambatnya deteksi dini.

Penyintas kanker payudara pada umumnya terdeteksi pada stadium lanjut. WHO juga menyebutkan bahwa terjadi peningkatan yang signifikan dalam kasus kanker payudara yaitu 1,7 juta kasus baru setiap tahun, di Indonesia sendiri angka kejadian dan angka kematian akibat kanker payudara masih tergolong tinggi. Hal ini didukung oleh data dari GLOBOCAN tahun 2018 mengatakan bahwa kanker payudara merupakan kanker terbanyak pertama di Indonesia dengan prevalensi 42.1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17.1 per 100.000 penduduk. (Kemenkes RI, 2023).

Istilah kanker payudara adalah suatu penyakit di mana terjadi pertumbuhan berlebihan atau perkembangan tidak terkontrol dari sel-sel (jaringan) payudara, hal ini bisa terjadi pada wanita maupun pria. Kanker payudara berdasarkan

sifatnya dibagi menjadi 2 (dua) yaitu kanker payudara invasif dan kanker payudara non-invasif.

1. Kanker payudara invasif

Sel kanker termasuk saluran dan dinding kelenjar susu serta menyerang lemak dan jaringan konektif payudara di sekitarnya. Kanker dapat bersifat invasif (menyerang) tanpa selalu menyebar (metastatic) ke simpul limfa atau organ lain dalam tubuh.

2. Kanker payudara non-invasif

Sel kanker terkunci dalam saluran payudara (mammae) dan tidak menyerang lemak dan jaringan konektif payudara di sekitarnya.

### 5.2.1 Pencegahan

Bagi Anda yang merasakan ada hal yang tampak berbeda pada payudara, segeralah memeriksannya ke dokter jangan sampai terlambat. Misalnya adanya pembesaran sebelah, adanya benjolan di sekitar payudara, nyeri terus menerus pada puting susu dan lain sebagainya.

Tindakan lain yang bisa Anda lakukan adalah: hindari kegemukan, kurangi makan berlemak, usahakan banyak mengonsumsi makanan yang mengandung vitamin A dan C, jangan terlalu banyak makan makanan yang diasinkan dan diasap, olahraga secara teratur, check-up payudara sejak usia 30 tahun secara teratur, mencegah Kanker Payudara dengan Periksa Payudara Sendiri (Sadari) (Roheel et al., 2023).

Pemeriksaan payudara klinis (Sadanis) oleh petugas kesehatan terlatih di fasilitas kesehatan dengan metode mammografi:

1. Mammografi adalah pemeriksaan payudara dengan sinar rontgen untuk menemukan kelainan pada payudara. Mammografi efektif digunakan pada wanita usia di atas 35 tahun dan dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan mammografi setahun sekali.
2. Untuk usia di bawah 35 tahun dapat melakukan USG payudara.
3. Pada pencegahan kanker serviks dan kanker payudara adalah jangan lupakan pola hidup sehat dengan CERDIK:

- C : Cek kesehatan secara teratur
- E : Enyahkan asap rokok
- R : Rajin aktivitas fisik
- D : Diet sehat dengan kalori seimbang
- I : Istirahat cukup
- K : Kelola stres

### 5.2.2 Skrinning

Pencegahan sekunder yaitu melakukan skrining kanker payudara. Skrining kanker payudara merupakan strategi penting untuk memungkinkan deteksi dini dan memastikan probabilitas yang lebih besar untuk mendapatkan hasil yang baik dalam pengobatan.

Skrining kanker payudara dengan pemeriksaan atau usaha untuk menemukan abnormalitas yang menuju pada kanker payudara pada seseorang atau sekelompok orang yang tidak mempunyai keluhan. Model prediktif yang kuat berdasarkan data yang dapat dikumpulkan dalam konsultasi rutin dan analisis darah dicari untuk memberikan kontribusi penting dengan menawarkan lebih banyak alat skrining.

#### Mammografi

Mammografi merupakan pemeriksaan yang paling dapat diandalkan untuk mendeteksi kanker payudara sebelum benjolan atau massa dapat di palpasi. Karsinoma yang tumbuh lambat dapat diidentifikasi dengan mammografi setidaknya 2 tahun sebelum mencapai ukuran yang dapat dideteksi melalui palpasi.

Gambaran mammografi yang spesifik untuk *ca mammae* antara lain massa padat dengan atau tanpa gambaran seperti bintang (stellate), penebalan asimetris jaringan mammae dan kumpulan *mikrokalsifikasi*. Gambaran *mikrokalsifikasi* ini merupakan tanda penting karsinoma pada wanita muda, yang mungkin merupakan satu-satunya kelainan mammografi yang ada. Mammografi lebih akurat daripada pemeriksaan klinis untuk mendeteksi karsinoma mammae stadium awal, dengan tingkat akurasi sebesar 90%.

Protokol saat ini berdasarkan National Cancer Center Network (NCCN) menyarankan bahwa setiap wanita di atas 20 tahun harus dilakukan pemeriksaan payudara setiap 3 tahun. Pada usia di atas 40 tahun, pemeriksaan payudara

dilakukan setiap tahun disertai dengan pemeriksaan mammografi. Pada suatu penelitian atas *screening mammography*, menunjukkan reduksi sebesar 40% terhadap karsinoma mammae stadium II, III, dan IV pada populasi yang dilakukan skrining dengan mammografi.

### **Ultrasonografi (USG)**

Penggunaan USG merupakan pemeriksaan penunjang yang penting untuk membantu hasil mammografi yang tidak jelas atau meragukan, baik digunakan untuk menentukan massa yang kistik atau massa yang padat. Pada pemeriksaan dengan USG, kista mammae mempunyai gambaran dengan batas yang tegas dan batas yang halus dan daerah bebas echo di bagian tengahnya.

Massa payudara jinak biasanya menunjukkan kontur yang halus, berbentuk oval atau bulat, echo yang lemah di bagian sentral dengan batas yang tegas. Karsinoma mammae disertai dengan dinding yang tidak beraturan, tetapi dapat juga berbatas tegas dengan peningkatan akustik. USG juga digunakan untuk mengarahkan *fine-needle aspiration biopsy* (FNAB), *core-needle biopsy* dan lokalisasi jarum pada lesi payudara. USG merupakan pemeriksaan praktis dan sangat dapat diterima oleh pasien tetapi tidak dapat mendeteksi lesi dengan diameter  $\leq 1$  cm.

### **Magnetic Resonance Imaging (MRI)**

Sebagai alat diagnostik tambahan atas kelainan yang didapatkan pada mammografi, lesi payudara lain dapat dideteksi. Akan tetapi, jika pada pemeriksaan klinis dan mammografi tidak didapat kelainan, maka kemungkinan untuk mendiagnosis karsinoma mammae sangat kecil, MRI sangat sensitif tetapi tidak spesifik dan tidak seharusnya digunakan untuk skrining.

Sebagai contoh, MRI berguna dalam membedakan karsinoma mammae yang rekuren atau jaringan parut. MRI juga bermanfaat dalam memeriksa mammae kontralateral pada wanita dengan karsinoma payudara, menentukan penyebaran dari karsinoma terutama karsinoma lobuler atau menentukan respons terhadap kemoterapi *neoadjuvan*.

### **Biopsi**

#### **1. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB)**

*Fine-needle aspiration biopsy* (FNAB) dilanjutkan dengan pemeriksaan sitologi merupakan cara praktis dan lebih murah daripada biopsy eksisional dengan risiko yang rendah. Teknik ini memerlukan

patologis yang ahli dalam diagnosis sitologi dari karsinoma mammae dan juga dalam masalah pengambilan sampel, karena lesi yang dalam mungkin terlewatkan. Insidensi *false-positive* dalam diagnosis adalah sangat rendah, sekitar 1-2% dan tingkat *false-negative* sebesar 10%. Kebanyakan klinisi yang berpengalaman tidak akan menghiraukan massa dominan yang mencurigakan jika hasil sitologi PNA adalah negatif, kecuali secara klinis, pencitraan dan pemeriksaan sitologi semuanya menunjukkan hasil negatif.

## 2. Large-needle (core-needle) biopsy

*Large-needle (core-needle) biopsy* mengambil bagian sentral atau inti jaringan dengan jarum yang besar. Alat biopsy genggam membuat *large-core needle biopsy* dari massa yang dapat dipalpasi menjadi mudah dilakukan di klinik dan *cost-effective* dengan anestesi lokal.

## 3. Open biopsy

Open biopsy dengan lokal anestesi sebagai prosedur awal sebelum memutuskan tindakan definitif merupakan cara diagnosis yang paling dapat dipercaya. FNAB atau *core needle biopsy*, ketika hasilnya positif, memberikan hasil yang cepat dengan biaya dan risiko yang rendah, tetapi ketika hasilnya negatif maka harus dilanjutkan dengan open biopsy. Open biopsy dapat berupa biopsi *insisional* atau *biopsy eksisional*. Pada biopsi insisional mengambil sebagian massa payudara yang dicurigai, dilakukan bila tidak tersedianya *core-needle biopsy* atau massa tersebut hanya menunjukkan gambaran DCIS saja atau klinis curiga suatu *inflammatory carcinoma* tetapi tidak tersedia *core-needle biopsy*. Pada biopsi eksisional, seluruh massa payudara diambil.

## Biomarker

Biomarker karsinoma mammae terdiri dari beberapa jenis. Biomarker sebagai salah satu faktor yang meningkatkan risiko karsinoma mammae. Biomarker ini mewakili gangguan biologis pada jaringan yang terjadi antara inisiasi dan perkembangan karsinoma. Biomarker ini digunakan sebagai hasil akhir dalam penelitian kemopreventif jangka pendek dan termasuk perubahan histologist, indeks dari proliferasi dan gangguan genetik yang mengarah pada karsinoma.

Nilai prognostic dan prediktif dari biomarker untuk karsinoma mammae antara lain:

1. Petanda proliferasi seperti *proliferating cell nuclear antigen* (PNCA), BrUdr dan Ki67.
2. Petanda apoptosis seperti bcl-2 dan rasio bax: bcl-2.
3. Petanda angiogenesis seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan indeks angiogenesis.
4. Growth factors dan growth factor receptors seperti *human epidermal growth receptor* (HER)-2/neu dan *epidermal growth factor receptor* (EGFr).
5. P53

## 5.3 Kanker Serviks

### Pendahuluan

Kanker serviks adalah kanker yang terdapat pada serviks atau leher rahim, yaitu area bagian bawah rahim yang menghubungkan rahim dengan vagina. Pada tahun 2003, WHO menyatakan bahwa kanker merupakan problem kesehatan yang sangat serius karena jumlah penderitanya meningkat sekitar 20% per tahun. Kanker serviks (mulut rahim) adalah penyakit pembunuh wanita nomor satu di dunia. Di seluruh dunia, kasus kanker serviks ini sudah dialami oleh 1,4 juta wanita (McGraw & Ferrante, 2014).

Kanker serviks adalah tumor ganas yang tumbuh di dalam leher rahim atau serviks yang terdapat pada bagian terendah dari rahim yang menempel pada puncak vagina. Kanker serviks merupakan gangguan pertumbuhan seluler dan merupakan kelompok penyakit yang dimanifestasikan dengan gagalnya untuk mengontrol proliferasi dan maturasi sel pada jaringan serviks. Kanker serviks biasanya menyerang wanita berusia 35-55 tahun, 90% dari kanker serviks berasal dari sel kelenjar penghasil lendir pada saluran servikal yang menuju ke dalam rahim.

Dari beberapa pendapat yang dikemukakan oleh para ahli penulis dapat menyimpulkan bahwa kanker serviks adalah pertumbuhan sel yang abnormal

yang terdapat pada organ reproduksi wanita yaitu serviks atau bagian terendah dari rahim yang menempel pada puncak vagina (Gates et al., 2021).

### 5.3.1 Pencegahan

Pencegahan kanker didefinisikan sebagai mengidentifikasi faktor-faktor yang menyebabkan timbulnya kanker pada manusia dan membuat penyebabnya tidak efektif dengan cara-cara apapun. Pencegahan terhadap terjadinya kanker serviks melalui tiga bagian, yaitu pencegahan primer, sekunder dan tersier (Gates et al., 2021):

#### 1. Pencegahan primer

Pencegahan primer kanker serviks merupakan kegiatan yang dapat dilakukan oleh setiap orang untuk menghindari diri dari faktor-faktor yang dapat menyebabkan kanker. Masyarakat yang melakukan pencegahan pada tingkat ini akan bebas dari penderitaan, produktivitas berjalan terus, tidak memerlukan biaya untuk pemeriksaan, pengobatan, rehabilitasi serta perawatan lebih lanjut. Salah satu bagian dari pencegahan primer adalah memberikan vaksin *Human Papilloma Virus* (HPV), pemberian vaksin HPV akan mengeliminasi infeksi HPV.

#### 2. Pencegahan sekunder

Deteksi dini dan skrining merupakan pencegahan sekunder kanker serviks. Tujuan dari pencegahan sekunder adalah untuk menemukan kasus-kasus dini sehingga kemungkinan penyembuhan dapat ditingkatkan. Selain itu bertujuan untuk memperlambat atau menghentikan penyakit pada stadium awal. Pencegahan sekunder melalui diagnosis dini displansia dengan berbagai cara baik klinis maupun laboratorium.

#### 3. Pencegahan tersier

Tujuan dari pencegahan tersier adalah untuk mencegah komplikasi penyakit dan pengobatan, sesudah gejala klinis berkembang dan diagnosis sudah ditegakkan. Terdapat dua pengobatan pada pencegahan tersier yaitu:

#### 4. Pencegahan pada pra kanker

a. Kauterisasi yaitu membakar serviks secara elektris.

- b. Kriosurgeri yaitu serviks dibuat beku sampai minus 80-180 derajat celcius dengan menggunakan gas CO<sub>2</sub> atau N<sub>2</sub>O.
- c. Konisasi yaitu memotong sebagian dari serviks yang cukup representative dengan pisau biasa atau pisau elektris.
- d. Operasi (histerektomi) bila penderita tidak ingin punya anak lagi.
- e. Sinar laser yang digunakan di bawah pengawasan kalposkop, radiasi dengan pemanasan jarum radium yang digunakan bila penderita yang sudah tua takut dioperasi.

### 5.3.2 Skrinning

Mencegah kanker serviks dapat dilakukan dengan mendeteksi secara dini, tujuannya adalah untuk menemukan lesi prakanker dan kanker stadium awal. Saat ini terdapat beberapa cara alternatif untuk skrining kanker serviks yaitu:

- 1. Kalposkopi digunakan sebagai alat pemeriksaan awal dan lebih sering digunakan untuk pemeriksaan lanjutan dari hasil tes pap smear yang abnormal. Namun, kolposkopi jarang digunakan karena biayanya yang mahal, kurang praktis dan memerlukan biopsy.
- 2. Servikografi merupakan pemeriksaan untuk melihat kelainan porsio. Untuk membuat foto pembesaran porsio dipulas dengan menggunakan asam asetat 3-5%.
- 3. Pap net (dengan komputerisasi) merupakan slide pemeriksaan pap smear untuk mengidentifikasi sel yang abnormal dibantu dengan menggunakan komputerisasi.
- 4. Tes molecular HPV-DNA membuktikan bahwa 90% kandiloma serviks, NIS dan kanker serviks mengandung HPV-DNA.
- 5. Inspeksi visual dengan asam asetat (IV A) menjadi metode skrining alternatif yang mudah untuk diaplikasikan di berbagai Negara. Pada umumnya metode IV A mudah, praktis, alat yang digunakan sederhana, dapat dilakukan oleh petugas kesehatan bukan dokter dan metode ini sesuai dengan pusat pelayanan kesehatan yang sederhana. Untuk pemeriksaan serviks dengan IV A, awalnya dengan menggunakan *speculum* yang sudah diolesi oleh asam asetat 3-5%. Pada lesi pra kanker akan terlihat bercak berwarna putih yang disebut *acetowhite*

*epithelium*, maka dapat disimpulkan bahwa dari bercak putih hasil tes adalah IVA positif sehingga dapat ditindak lanjuti dengan melakukan biopsi.

6. Tiap-tiap metode skrining dapat dikaji dari segi efektif, praktis, mudah dan dari tersedianya sarana. Perbandingan dari kualitas metode skrining dapat dilihat pada tabel.

Dari berbagai metode alternatif untuk skrining kanker serviks, metode pemeriksaan yang paling utama dan dianjurkan untuk deteksi dini kanker serviks adalah pemeriksaan *papanicolaou smear* atau yang dikenal dengan pap smear. Pap smear tidak hanya perlu dilakukan sekali seumur hidup tetapi perlu dilakukan secara berkala setelah wanita berusia 40 tahun. World Health Organization (WHO) menyarankan skrining pap smear minimal satu kali selama hidup pada umur 35-40 tahun.

Apabila fasilitas terbatas, skrining setiap 10 tahun pada umur 35-50 tahun, fasilitas tersedia mencukupi setiap 5 tahun pada umur 35 – 55 tahun, dan fasilitas ideal setiap 3 tahun pada umur 25-60 tahun. Hal tersebut didasarkan atas pertimbangan berupa *cost and effectiveness*.

Sedangkan The American cancer society menyarankan pemeriksaan skrining rutin dilakukan pada wanita yang tidak menunjukkan gejala, sejak usia 20 tahun atau lebih, atau kurang dari 20 tahun bila secara seksual sudah aktif. Pemeriksaan dilakukan 2 kali berturut-turut dan bila negatif, pemeriksaan berikutnya paling sedikit setiap 3 tahun sampai berusia 65 tahun. Pada wanita risiko tinggi atau pernah mendapat hasil abnormal harus diperiksa setiap tahun.

### **Pap Smear**

1. Tes pap smear

Diagnosis penyakit kanker serviks pada stadium lanjut didasarkan atas adanya keluhan pendarahan atau keputihan yang terus menerus. Pada pemeriksaan dalam terlihat perubahan bentuk pada daerah mulut rahim yang berbenjol tidak teratur serta sangat rapuh sifatnya. Pada stadium dini gambaran semacam ini belum nampak, sehingga diperlukan pemeriksaan khusus. Pemeriksaan yang sederhana, aman namun memiliki kepekaan yang tinggi adalah dengan pap smear.

Pap smear adalah pemeriksaan sitologik epitel porsio (vagina) dan serviks untuk menentukan adanya perubahan keganasan di porsio atau serviks dan digunakan dalam penemuan dini kanker serviks. Atau pap smear merupakan skrining yang paling sederhana, praktis, akurat, ekonomis, dapat dikerjakan dengan cepat, tidak sakit dan tidak merusak jaringan serta mudah diulang jika diperlukan. Cara untuk pemeriksaan lendir serviks yang diambil dengan menggunakan spatula (gabungan spatula dan sikat kecil) yang dinamakan *cytobrush*.

Pemeriksaan pap smear bertujuan untuk mengetahui adanya sel-sel abnormal di leher rahim sehingga dapat mencegah terjadinya kanker serviks. Pemeriksaan pap smear terbukti dapat menurunkan mortalitas kanker serviks. Adapun prinsip dasar pap smear antara lain:

- a. Epitel permukaan selalu mengelupas (eksfoliasi) dan diganti lapisan epitel bawah.
- b. Epitel permukaan merupakan gambaran keadaan jaringan di bawahnya juga. Sel yang berasal dari eksfoliasi serviks diambil dan diwarnai secara khusus, sel-sel yang abnormal dapat terlihat dibawah mikroskop.

Salah satu cara untuk mengurangi angka negatif palsu dari tes pap smear adalah dengan melakukan pemeriksaan kolposkopi selain melakukan pemeriksaan tes pap smear. Adapun anjuran untuk melakukan pemeriksaan pap smear adalah sebagai berikut:

- a. Setiap tahun untuk perempuan yang berusia di atas 35 tahun.
- b. Setiap tahun untuk perempuan yang berganti-ganti pasangan seksual atau pernah menderita infeksi HPV atau kutil kelamin.
- c. Setiap tahun untuk perempuan yang memakai pil KB.
- d. Setiap 2-3 tahun untuk perempuan berusia di atas 35 tahun jika 3 kali pap smear berturut-turut menunjukkan hasil negatif atau untuk perempuan yang telah menjalani histerektomi bukan karena kanker.
- e. Sesering mungkin jika hasil pap smear menunjukkan abnormal.
- f. Sesering mungkin setelah penilaian dan pengobatan pra kanker maupun kanker serviks.

## 2. Hasil pemeriksaan tes pap smear

### a. Infeksi

Infeksi paling sering bersarang di mulut rahim, sebagian besar tanpa adanya gejala, namun sebagian dikenali dengan adanya keluhan berupa keputihan untuk itu perlu dilakukan pemeriksaan ulang pap smear 6 bulan kemudian untuk melihat dan mengevaluasi apakah radang di mulut rahim sudah sembuh. Selang infeksi servisitis, hasil pap smear dapat juga trikomoniasis dan kandidasi yang disebabkan oleh infeksi menular seksual (IMS) dengan keluhan yang sama yaitu keputihan yang disertai bau dengan rasa gatal.

### b. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS)

Merupakan sedikit kelainan di sel-sel leher rahim yang belum jelas, maka diperlukan pemeriksaan pap smear setiap 6 bulan selama 2 tahun untuk memastikan dilanjutkan dengan pemeriksaan HPV dan DNA. Apabila ASCUS disertai oleh infeksi HPV dan faktor risiko maka dilakukan kolposkopi biopsi untuk histopatologi. ASCUS dengan diplansia ringan, dilakukan tes HPV. Apabila HPV negatif atau positif diulangi 6 bulan. Apabila HPV positif pada lesi risiko tinggi maka dilakukan konfirmasi *kalposkopi* dan *histopatologis*.

### c. Karsinoma Intra Epitelia atau Lesi Intraepitelial dan Sel bersisik (esquamous intrae pithelial lesion)

Istilah ini digunakan untuk mengindikasi bahwa sel yang diperoleh dari pap smear mungkin sel pra kanker. Jika perubahan masih tingkat rendah, ukuran, bentuk, dan karakteristik lain dari sel memperlihatkan adanya lesi pra kanker yang dalam beberapa tahun akan menjadi kanker. Jika perubahan termasuk tingkat tinggi, ada kemungkinan lebih besar lesi akan menjadi kanker lebih cepat dilakukan tes diagnostik.

### d. Karsinoma Invasif

Pada tahap ini kanker sudah menyebar lebih luas sehingga penyembuhannya menjadi sulit (Bedell et al., 2020).

## 5.4 Kanker Paru

### Pendahuluan

Kanker paru adalah kondisi ketika sel-sel jaringan di paru-paru tumbuh dengan luar biasa cepat, menyebabkan tumor terbentuk. Paru-paru membantu bernapas dan memberikan oksigen ke seluruh tubuh. Menurut WHO kanker paru adalah penyebab paling umum kematian akibat kanker yang dapat menyebabkan ketidakmampuan tubuh dalam berfungsi, dan dapat menyebabkan kualitas yang buruk.

Menurut National Cancer Institute (2009), kanker adalah suatu istilah untuk penyakit di mana sel-sel membelah secara abnormal tanpa kontrol dan dapat menyerang jaringan di sekitarnya. Kanker adalah istilah umum yang dipakai untuk menunjukkan neoplasma ganas, dan ada banyak tumor atau neoplasma lain yang tidak bersifat kanker.

Maka dapat disimpulkan kanker atau neoplasma ganas adalah penyakit yang ditandai dengan kelainan siklus sel khas yang menimbulkan kemampuan sel untuk:

1. tumbuh tidak terkendali (pembelahan sel melebihi batas normal);
2. menyerang jaringan biologis di dekatnya;
3. bermigrasi ke jaringan tubuh yang lain melalui sirkulasi darah atau sistem limfatik, disebut metastasis.

### 5.4.1 Pencegahan

Prinsip upaya pencegahan lebih baik dari sebatas pengobatan. Terdapat 3 Tingkatan pencegahan dalam epidemiologi penyakit kanker paru, yaitu:

1. Pencegahan Primordial (pencegahan tingkat pertama)

Pencegahan terhadap etiologi (penyebab) penyakit. Pencegahan primer dilakukan pada orang yang sehat (bebas kanker). Langkah nyata yang dapat dilakukan adalah memberikan informasi kepada masyarakat tentang pencegahan kanker. Upaya yang dapat dilakukan adalah promosi kesehatan, upaya untuk memberikan kondisi pada masyarakat yang memungkinkan penyakit kanker paru tidak dapat berkembang karena tidak adanya peluang dan dukungan dari

kebiasaan, gaya hidup maupun kondisi lain yang merupakan faktor risiko untuk munculnya penyakit kanker paru.

Misalnya: menciptakan prakondisi di mana masyarakat merasa bahwa merokok itu merupakan kebiasaan yang tidak baik dan masyarakat mampu bersikap positif untuk tidak merokok. Seseorang perokok yang telah berhasil berhenti 10 tahun lamanya berarti telah dapat menurunkan risiko 30-50 persen untuk terkena kanker paru. Selain itu, senantiasa menjaga daya tahan tubuh melalui pola hidup sehat (olahraga teratur, tidur cukup, hidup bebas stres serta pola makan sehat), dan makan suplemen secara teratur.

## 2. Pencegahan tingkat kedua

Pencegahan sekunder adalah pencegahan yang dilakukan pada orang yang sudah sakit. Tujuannya adalah untuk mencegah perkembangan penyakit lebih lanjut dari penyakit serta membatasi terjadinya kecacatan. Upaya yang dilakukan adalah:

- a. diagnosis dini, misalnya dengan screening;
- b. pengobatan, misalnya dengan kemoterapi, pembedahan atau iradiasi.

## 3. Pencegahan tersier

adalah upaya meningkatkan angka kesembuhan, angka survival (bertahan hidup), dan kualitas hidup dalam pengobatan kanker berupa penatalaksanaan terapi rehabilitatif, paliatif, dan bebas rasa sakit. Misalnya penderita kanker stadium lanjut membutuhkan terapi paliatif, yaitu terapi yang bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien penderita kanker, baik dengan radioterapi atau dengan obat-obatan.

## 4. Terapi diet kanker paru

Pengendalian berat badan, diet dan aktivitas fisik merupakan faktor penting dalam usaha mencegah sekaligus menangani penyakit kanker. banyak penelitian yang melaporkan bahwa untuk menurunkan risiko kanker harus menjalankan gaya hidup dan pola makan yang sehat.

(Lopez-Olivo et al., 2020), adapun gaya hidup dan pola makan yang sehat adalah:

- a. mengonsumsi berbagai sayur, buah, biji-bijian, dan kacang-kacangan. makanan ini merupakan sumber serat, vitamin dan mineral serta kaya akan sumber antioksidan. dianjurkan untuk mengonsumsi bahan makanan ini 5-9 porsi setiap hari;
  - b. mengurangi konsumsi lemak, terutama lemak jenuh dan lemak trans seperti yang terdapat dalam mentega, susu krim, makanan gorengan dan daging merah;
  - c. menghindari minuman beralkohol serta membatasi asupan garam dan makanan yang diawetkan;
  - d. mempertahankan berat badan ideal, yakni tidak kurus ataupun gemuk;
  - e. hidup aktif dan sering melakukan aktivitas fisik secara teratur agar dapat mencegah berat badan berlebih atau kegemukan;
  - f. makan dalam jumlah yang sesuai dengan kebutuhan tubuh guna menjaga berat badan yang sehat dan ideal;
  - g. makanan harus mengandung zat-zat gizi yang lengkap, yang dibutuhkan oleh tubuh kita;
  - h. makan dengan jadwal teratur 3 kali makan utama, 2 kali makan selingan, dengan porsi kecil.
5. Berikut adalah anjuran dari *National Cancer Institute* (NCI) bagi pasien kanker yang sedang menjalani pengobatan guna membantu kesulitan makan atau kehilangan selera makan:
- a. makan dengan porsi kecil tapi sering;
  - b. makan makanan yang tinggi kalori tinggi protein (TKTP);
  - c. hindari makanan rendah kalori dan rendah protein serta hindari makanan dengan kalori “kosong” (soda);
  - d. upayakan makan setiap selera makan baik;
  - e. makan *meal substitute* (makanan pengganti), seperti makanan tinggi kalori tinggi protein saat selera makan hilang;
  - f. upayakan meningkatkan selera makan dengan melakukan latihan fisik (exercise) ringan;

- g. makan makanan dengan suhu tidak terlalu panas dan tidak terlalu dingin;
- h. hindari makan makanan dengan aroma yang tajam.

## 5.4.2 Skrinning

### CT-Scan

Teknik pencitraan ini dapat menentukan kelainan di paru secara lebih baik daripada foto toraks. CT-scan dapat mendeteksi tumor dengan ukuran lebih kecil dari 1 cm secara lebih tepat. Demikian juga tanda-tanda proses keganasan juga tergambar secara lebih baik, bahkan bila terdapat penekanan terhadap bronkus, tumor intra bronkial, atelektasis, efusi pleura yang tidak masif dan telah terjadi invasi ke mediastinum dan dinding dada meski tanpa gejala.

Lebih jauh lagi dengan CT-scan, keterlibatan KGB yang sangat berperan untuk menentukan stage juga lebih baik karena pembesaran KGB (N1 s/d N3) dapat dideteksi. Demikian juga ketelitiannya mendeteksi kemungkinan metastasis intrapulmoner.

### MRI

MRI tidak rutin digunakan untuk penjajakan pasien kanker paru. Pada keadaan khusus, MRI dapat digunakan untuk mendeteksi area yang sulit diinterpretasikan pada CT scan toraks seperti diafragma atau bagian apeks paru (untuk mengevaluasi keterlibatan pleksus brakial atau invasi ke vertebra).

*Magnetic Resonance Imaging* dapat berguna untuk mengevaluasi tumor pada sulkus superior, khususnya jika ada kemungkinan invasi ke plexus brachialis atau tulang belakang.

### Foto Toraks

Pemeriksaan radiologi dapat dilakukan dengan metode tomografi komputer. Pada pemeriksaan tomografi komputer dapat dilihat hubungan kanker paru dengan dinding toraks, bronkus, dan pembuluh darah secara jelas. Keuntungan tomografi komputer tidak hanya memperlihatkan bronkus, tetapi juga struktur di sekitar lesi serta invasi tumor ke dinding toraks.

Tomografi komputer juga mempunyai resolusi yang lebih tinggi, dapat mendeteksi lesi kecil dan tumor yang tersembunyi oleh struktur normal yang berdekatan. CT-Scan dapat membantu evaluasi efusi pleura pada pasien dengan

kanker paru, dapat menunjukkan ada atau tidaknya cairan, kontur cavum pleura, dan massa pada dinding pleura.

Pada pemeriksaan foto toraks PA/lateral akan dapat dilihat bila masa tumor dengan ukuran tumor lebih dari 1 cm. Tanda yang mendukung keganasan adalah tepi yang ireguler, disertai identasi pleura, tumor satelit tumor, dll. Pada foto tumor juga dapat ditemukan telah invasi ke dinding dada, efusi pleura, efusi perikar dan metastasis intrapulmoner. Sedangkan keterlibatan KGB untuk menentukan N agak sulit ditentukan dengan foto toraks saja. Kewaspadaan dokter terhadap kemungkinan kanker paru pada seorang penderita penyakit paru dengan gambaran yang tidak khas untuk keganasan penting diingatkan.

Bila foto toraks menunjukkan gambaran efusi pleura yang luas harus diikuti dengan pengosongan isi pleura dengan punksi berulang atau pemasangan WSD dan ulangan foto toraks agar bila ada tumor primer dapat diperlihatkan. Keganasan harus dipikirkan bila cairan bersifat produktif, dan/atau cairan serohemoragik.

Kekurangan dari foto toraks dan CT-scan toraks adalah tidak mampu mendeteksi telah terjadinya metastasis jauh. Untuk itu dibutuhkan pemeriksaan radiologik lain, misalnya Brain-CT untuk mendeteksi metastasis di tulang kepala / jaringan otak, *bone scan* dan/atau *bone survey* dapat mendeteksi metastasis di seluruh jaringan tulang tubuh. USG abdomen dapat melihat ada tidaknya metastasis di hati, kelenjar adrenal dan organ lain dalam rongga perut.

### **Pemeriksaan Sitology Sputum**

Sitologi merupakan metode pemeriksaan kanker paru yang mempunyai nilai diagnostik yang tinggi dengan komplikasi yang rendah. Pemeriksaan dilakukan dengan mempelajari sel pada jaringan. Pemeriksaan sitologi dapat menunjukkan gambaran perubahan sel, baik pada stadium pra kanker maupun kanker. Selain itu dapat juga menunjukkan proses dan sebab peradangan. Pemeriksaan sputum adalah salah satu teknik pemeriksaan yang dipakai untuk mendapatkan bahan sitologik.

Pemeriksaan sputum adalah pemeriksaan yang paling sederhana dan murah untuk mendeteksi kanker paru stadium preinvasif maupun invasif. Pemeriksaan ini akan memberi hasil yang baik terutama untuk kanker paru yang letaknya sentral. Pemeriksaan ini juga sering digunakan untuk skrining terhadap kanker paru pada golongan risiko tinggi.

Kekurangan pemeriksaan ini terjadi bila tumor ada di perifer, penderita batuk kering dan teknik pengumpulan dan pengambilan sputum yang tidak memenuhi syarat. Dengan bantuan inhalasi NaCl 3% untuk merangsang pengeluaran sputum dapat ditingkatkan. Semua bahan yang diambil dengan pemeriksaan tersebut di atas harus dikirim ke laboratorium Patologi Anatomi untuk pemeriksaan sitologi/histologi. Bahan berupa cairan harus dikirim segera tanpa fiksasi, atau dibuat sediaan apus, lalu difiksasi dengan alkohol absolut atau minimal alkohol 90%. Semua bahan jaringan harus difiksasi dalam formalin 4%.

### **Bronkoskopi**

Bronkoskopi adalah tindakan medis yang bertujuan untuk melakukan visualisasi trachea dan bronkus, melalui bronkoskop, yang berfungsi dalam prosedur diagnostik dan terapi penyakit paru. Bronkoskopi dengan tujuan diagnostik dapat diandalkan untuk mengambil jaringan atau bahan agar dapat dipastikan ada tidaknya sel ganas. Pemeriksaan ada tidaknya massa intra bronkus atau perubahan mukosa saluran nafas, seperti terlihat kelainan mukosa, misalnya berbenjol-benjol, *hiperemis*, atau *stenosis infiltratif*, mudah berdarah.

Prosedur ini juga dapat menilai ada tidaknya pembesaran kelenjar getah bening, yaitu dengan menilai karina yang terlihat tumpul akibat pembesaran kelenjar getah bening subkarina atau intra bronkus yang abnormal sebaiknya diikuti dengan tindakan biopsi tumor/dinding bronkus, bilasan, sikatan atau kerokan bronkus.

Berdasarkan bentuk dan sifat alat bronkoskopi, saat ini dikenal dua macam bronkoskopi, yaitu Bronkoskopi Kaku (Rigid) dan Bronkoskopi Serat Optik Lentur (BSOL) / Fleksibel. Ada beberapa teknik diagnostik yang biasanya dilakukan pada tindakan bronkoskopi, terutama bronkoskopi serat optik lentur/fleksibel, yaitu washing, sikatan bronkus/brushing, bronchoalveolar lavage/BAL, biopsi bronkus, dan juga sitologi sputum post bronkoskopi.

Pengambilan spesimen untuk pemeriksaan sitologi dilakukan dari sikatan bronkus (brushing), biopsi bronkus, sikatan bronkus dalam larutan saline, cucian bronkus (washing), dan tiga buah sampel sputum post bronkoskopi selama 16-20 jam setelah tindakan post bronkoskopi.

## 5.5 Kanker Kolorektal

### Pendahuluan

Kanker kolorektal atau yang juga disebut sebagai kanker usus besar adalah salah satu jenis kanker yang memengaruhi kolon atau rektum. Penting untuk mendeteksi kanker ini sejak dini agar bisa lebih mudah diobati dan meningkatkan peluang penanganan agar tidak membahayakan nyawa seseorang.

Beberapa metode skrining saat ini telah dikembangkan untuk membantu dokter dalam menemukan kanker kolorektal sebelum timbulnya gejala, serta memungkinkan pengangkatan adenoma dan polip sebelum berubah menjadi kanker. Dengan demikian, skrining kanker kolorektal bukan hanya deteksi dini, tetapi juga bentuk pencegahan kanker (Murti et al., 2020).

Kanker kolorektal merupakan tumor ganas terbanyak di antara tumor ganas saluran cerna. Lebih dari 60% kanker kolorektal berasal dari rektum. Salah satu pemicu kanker kolorektal adalah masalah nutrisi dan kurang berolahraga. Kanker kolorektal merupakan salah satu jenis kanker yang tercatat sebagai penyakit yang paling mematikan di dunia. Namun penyakit ini bukannya tidak dapat disembuhkan. Jika penderita telah terdeteksi secara dini, maka kemungkinan untuk sembuh bisa mencapai 50 % (Clarke & Lockett, 2014).

Gejala kanker kolorektal adalah buang air besar bercampur darah, diare atau konstipasi, dan berat badan menurun. Selain itu terasa nyeri di abdomen atau rektum dan kelelahan yang berlanjut. Penderita kanker kolorektal lebih banyak menjalani operasi elektif daripada emergensi. Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa prognosis pada penderita kanker kolorektal yang menjalani operasi emergensi lebih buruk dibandingkan dengan penderita yang menjalani operasi elektif. Penderita kanker kolorektal yang menjalani operasi emergensi memiliki stadium yang lebih tinggi. Sekitar 15-30% penderita kanker kolorektal menjalani operasi emergensi (Siegel et al., 2020).

### 5.5.1 Pencegahan

#### Penatalaksanaan Diet

1. Cukup mengonsumsi serat, seperti sayur-sayuran dan buah-buahan. Serat dapat melancarkan pencernaan dan buang air besar sehingga berfungsi menghilangkan kotoran dan zat yang tidak berguna di usus,

- karena kotoran yang terlalu lama mengendap di usus akan menjadi racun yang memicu sel kanker.
2. Kacang-kacangan (lima porsi setiap hari)
  3. Menghindari makanan yang mengandung lemak jenuh dan kolesterol tinggi terutama yang terdapat pada daging hewan.
  4. Menghindari makanan yang diawetkan dan pewarna sintetik, karena hal tersebut dapat memicu sel karsinogen / sel kanker.
  5. Menghindari minuman beralkohol dan rokok yang berlebihan.
  6. Melaksanakan aktivitas fisik atau olahraga secara teratur.

### **Faktor Risiko**

Perlunya menjadwalkan pemeriksaan periodik, reguler yang meliputi: pemeriksaan rektal dan tes usapan *Hemoccult* jika pasien berumur 40 tahun atau lebih tua serta *sigmoidoskopi* fleksibel setelah berumur 50 tahun

### **Tindakan Untuk Meningkatkan Kesehatan Usus**

1. inspeksi feses secara teratur;
2. masukkan sayuran segar, buah, dan serat dalam diet; hindari serat dan lemak berlebihan;
3. minum sedikitnya 8 gelas air per hari;
4. latihan secara teratur.

### **5.5.2 Skrining**

Metode yang digunakan untuk mendeteksi kanker usus dapat dilakukan dengan cara:

#### **Tes Tinja**

Tes tinja dapat digunakan untuk mendeteksi keberadaan darah dalam tinja yang tidak dapat terlihat secara visual. Baik polip maupun kanker kolorektal dapat mengeluarkan darah, dan tes tinja bertujuan untuk mengidentifikasi jumlah darah yang sangat kecil dalam tinja.

Menurut National Cancer Institute, saat ini terdapat tiga jenis tes tinja yang disetujui oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) untuk skrining kanker kolorektal, yaitu:

1. Guaiac-based fecal occult blood test (gFOBT) menggunakan bahan kimia untuk mendeteksi heme, komponen protein darah hemoglobin. Namun, gFOBT juga dapat mendeteksi heme pada beberapa jenis makanan seperti daging merah, sehingga penderita harus menghindari makanan tertentu sebelum melakukan tes ini.
2. Fecal Immunochemical Test (FIT) atau sering juga disebut sebagai iFOBT menggunakan antibodi untuk mendeteksi protein hemoglobin secara spesifik. Tes ini tidak memerlukan batasan diet khusus sebelum dilakukan.
3. Multitarget Stool DNA Testing (FIT-DNA) mendeteksi hemoglobin, bersama dengan biomarker DNA tertentu. DNA berasal dari sel-sel di lapisan kolon dan rektum yang terkelupas dan terkumpul dalam tinja saat melewati usus besar dan rektum.

### **Sigmoidoskopi**

Sigmoidoskopi merupakan metode skrining yang menggunakan sigmoidoskop, dokter akan memasukkan tabung pendek, tipis, lentur, yang dilengkapi dengan cahaya ke dalam rektum Anda. Dokter akan memeriksa adanya polip atau kanker di dalam rektum dan dua pertiga bagian bawah usus besar. Selama sigmoidoskopi, pertumbuhan abnormal di rektum dan usus sigmoid dapat diangkat untuk dianalisis (biopsi).

Persiapan sebelum sigmoidoskopi biasanya tidak terlalu rumit, tetapi usus bagian bawah harus dibersihkan terlebih dahulu. Biasanya, penderita tidak diberikan obat penenang saat menjalani tes ini. Para ahli umumnya merekomendasikan sigmoidoskopi setiap 5 atau 10 tahun untuk orang yang berisiko rata-rata dan telah memperoleh hasil tes yang negatif. Orang yang menjalani sigmoidoskopi juga dapat melakukan tes FIT setiap beberapa tahun sekali.

### **Kolonoskopi**

Menurut National Cancer Institute, kolonoskopi adalah metode skrining yang melibatkan pemeriksaan rektum dan seluruh kolon menggunakan kolonoskop,

tabung lentur yang dilengkapi dengan lensa dan alat untuk pengambilan jaringan. Seperti sigmoidoskop yang lebih pendek, kolonoskop dimasukkan melalui anus ke rektum dan kolon sementara udara dipompa ke dalam usus untuk memperluasnya agar dokter dapat melihat lapisan usus dengan lebih jelas.

Selama kolonoskopi, pertumbuhan sel abnormal di seluruh kolon dan rektum dapat diangkat. Persiapan untuk kolonoskopi melibatkan pembersihan usus secara menyeluruh sebelum tes dilakukan. Sebagian besar pasien diberikan anestesi selama tes ini.

### **Kolonoskopi Virtual Dilansir dari National Institute**

*Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*, kolonoskopi virtual, juga dikenal sebagai *computed tomographic (CT) colonography*, adalah prosedur di mana seorang radiolog menggunakan sinar-X dan komputer untuk menciptakan gambar rektum dan usus besar Anda dari luar tubuh. Kolonoskopi virtual dapat menunjukkan tukak, polip, dan kanker. Kolonoskopi virtual adalah tes sinar-X yang membutuhkan waktu lebih singkat dan tidak memerlukan dokter untuk memasukkan alat pemeriksa ke seluruh panjang usus besar Anda. Berbeda dengan kolonoskopi, kolonoskopi virtual tidak memerlukan pembiusan atau anestesi.

Namun, kolonoskopi virtual mungkin tidak seefektif kolonoskopi dalam menemukan polip tertentu. Selain itu, dokter tidak dapat mengangkat polip atau mengobati masalah lain tertentu selama kolonoskopi virtual, seperti yang dapat dilakukan selama kolonoskopi.

### **Double Contrast Barium Enema (DCBE)**

Untuk pasien yang tidak dapat menjalani kolonoskopi, dapat dilakukan *Double-Contrast Barium Enema* (juga disebut DCBE atau barium enema). Dilansir dari situs Colorectal Cancer Alliance, prosedur ini menggunakan sinar-X untuk menemukan pertumbuhan abnormal di usus besar. Barium, senyawa logam putih perak, digunakan untuk menandai usus besar dan rektum pada sinar-X. Udara kemudian dilewatkan melalui tabung yang sama untuk meningkatkan gambar sinar-X.

Menurut sebuah studi yang dirilis oleh PubMed, *double-contrast barium enema* umumnya digunakan untuk mempelajari bagian lain dari usus besar ketika dilakukan kolonoskopi yang tidak menyeluruh.

### Double-Contrast Barium Enema

*Double-contrast barium enema* juga bermanfaat dalam mendeteksi kanker kolorektal di luar jangkauan yang dapat dicapai oleh kolonoskopi tersebut. Dalam menjaga kesehatan kita, deteksi dini kanker usus merupakan langkah penting yang tidak boleh diabaikan. Dengan melakukan skrining secara teratur, kita dapat menemukan kanker usus sejak awal, saat masih dalam tahap yang lebih mudah diobati, deteksi dini kanker adalah kunci untuk melawan kanker usus dengan lebih baik.

## 5.6 Kanker Kelenjar

### Pendahuluan

Tumor ganas tiroid adalah jenis keganasan endokrin yang paling sering terjadi dan angka kejadiannya meningkat secara pesat. Insiden tumor ganas tiroid meningkat 3-4 berbanding 1 pada perempuan dan merupakan keganasan nomor 6 terbanyak pada perempuan di dunia. Sekitar 77% tumor ganas tiroid terjadi pada perempuan dan 90% nya adalah tipe *differentiated*.

Kebanyakan tumor tiroid terdiagnosis selama dekade 3-6 kehidupan. Sebagian besar tumor ganas tiroid adalah tumor epitel yang berasal dari sel folikuler tiroid. Tumor ganas ini berkembang menjadi tiga tipe secara patologi yaitu *Papillary Thyroid Carcinoma* (PTC), *Follicular Thyroid Carcinoma* (FTC), *Medullary Thyroid Carcinoma* (MTC) dan *Anaplastic Thyroid Carcinoma* (ATC) (Kitahara & Schneider, 2022).

Tiroid tumor ganas tiroid tidak memiliki etiologi yang nyata, melainkan memiliki faktor risiko yang memicu terjadinya tumor ganas tiroid di antaranya adalah riwayat paparan radiasi saat usia anak-anak, terutama pada usia di bawah 5 tahun, obesitas, defisiensi yodium, genetik. Pasien dengan massa tiroid dapat ditentukan termasuk pada tingkatan (grade) risiko tinggi atau rendahnya untuk suatu keganasan tiroid. Berdasarkan stratifikasi kelompok risiko tersebut dan karakteristik tumor bisa dijadikan sebagai petunjuk penatalaksanaan tumor ganas tiroid dan prognosisnya.

Benjolan kelenjar getah bening yang bentuknya kecil, bulat atau seperti kacang, merupakan sekelompok sel yang tertutup seperti oleh sebuah kapsul jaringan ikat. Sel-sel ini adalah kombinasi dari limfosit - yang menghasilkan partikel

protein yang menangkap virus dan makrofag, yang memecah materi yang diambil. Limfosit dan makrofag menyaring cairan limfatik Anda karena berjalan melalui tubuh Anda dan melindungi Anda dengan menghancurkan bakteri atau virus.

Kelenjar getah bening berada dalam kelompok, dan setiap kelompok berada di area tertentu dari tubuh Anda. Anda cenderung dapat untuk melihat pembengkakan di daerah-daerah tertentu, seperti pembengkakan kelenjar getah bening di selangkangan Anda, di bawah dagu Anda, di ketiak dan di pangkal paha. Area dari radang kelenjar getah bening dapat membantu mengidentifikasi penyebab yang mendasari.

Penyebab penyakit kelenjar getah bening pada umumnya adalah infeksi, terutama infeksi virus, seperti flu biasa. Namun, ada jenis lain dari infeksi kelenjar getah bening, termasuk kemungkinan penyebab adalah parasit dan bakteri, dan lain-lain. Ini termasuk:

Infeksi umum, radang tenggorokan, campak, infeksi telinga, gigi yang terinfeksi (abses), mononukleosis, infeksi kulit atau luka, seperti *celulitis* atau *erysipelas*, human *immunodeficiency virus* (HIV). Infeksi yang jarang, tuberkulosis, infeksi menular seksual tertentu, seperti sifilis, toxoplasmosis, infeksi parasit yang dihasilkan dari kontak dengan kotoran kucing yang terinfeksi atau makan daging kurang matang. Gangguan sistem kekebalan: lupus-infeksi penyakit kronis yang dapat menargetkan sendi, kulit, ginjal, sel darah, jantung dan paru-paru, *Rheumatoid arthritis*-infeksi penyakit kronis yang menargetkan jaringan yang melapisi sendi (sinovium)

### 5.6.1 Pencegahan

1. Diet yang diberikan harus tinggi kalori, yaitu memberikan kalori 2600-3000 kalori per hari, baik dari makanan maupun dari suplemen. Konsumsi protein harus tinggi yaitu 100-125 gr (2,5 gr/kg berat badan) per hari untuk mengatasi proses pemecahan protein jaringan, seperti susu dan telur.
2. Pengaturan gizi juga diperlukan pada penyakit tiroid. Pengaturan tersebut diperlukan untuk mencegah komplikasi berbahaya yang mungkin timbul. Pada hipertiroid dapat terjadi penurunan berat badan berlebih karena metabolisme tubuh yang meningkat. Bahayanya adalah banyak turun bukan lemaknya melainkan massa otot. Massa

otot adalah protein yang jika turun terlalu banyak dapat menyebabkan kematian.

3. Penderita hipertiroid harus menghindari penurunan berat badan yang terlalu drastis dengan menunjang pengobatannya. Waktu minum obat harus benar-benar dipantau karena obat dapat memengaruhi penyerapan zat gizi, contohnya seng, besi, dan yodium akan terganggu penyerapannya jika dimakan bersama obat. Jarak antara makan dan minum obat paling tidak antara 2-4 jam.
4. Pada hipertiroid dianjurkan menghindari makanan yang menyebabkan peningkatan aliran darah seperti kopi, coklat, teh kental. Peningkatan aliran darah akan menyebabkan naiknya laju metabolisme.
5. Olahraga secara teratur.
6. Mengurangi rokok, alkohol dan kafein yang dapat meningkatkan kadar metabolisme.

### 5.6.2 Skrining

Untuk mendiagnosis apa yang menyebabkan pembengkakan dan bahaya kelenjar getah bening Anda yang bermasalah, dokter Anda perlu:

1. Riwayat kesehatan anda  
Selain itu, dokter ingin tahu kapan dan bagaimana tentang kelenjar getah bening Anda berkembang dan apakah Anda mengalami tanda-tanda atau gejala lainnya.
2. Pemeriksaan kelenjar getah bening pada fisik  
Dokter Anda juga akan memeriksa kelenjar getah bening di dekat permukaan kulit Anda. Letak kelenjar getah bening dan tanda-tanda lain serta gejalanya akan memberikan petunjuk penyebab yang mendasari.
3. Tes darah  
Tergantung pada dokter apa yang menyebabkan pembengkakan kelenjar getah bening Anda, tes darah tertentu dapat dilakukan untuk mengkonfirmasi atau mengecualikan kondisi yang dicurigai. Tes khusus akan tergantung pada penyebab yang dicurigai, tetapi kemungkinan besar akan mencakup perhitungan darah lengkap, yang

membantu mengevaluasi kesehatan Anda secara keseluruhan dan mendeteksi berbagai gangguan, termasuk infeksi dan leukemia.

4. Pemeriksaan penunjang lain adalah modalitas radiologis, dapat dilakukan dengan Ultrasonografi (USG), *Computed-Tomography Scan* (CT Scan), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), Tiroid Scan Technetium-99 (Tc 99) atau Iodine-131, dan Fluorodeoxyglucose-18 (FDG) PET Scan.
5. Pemeriksaan CT Scan dibutuhkan jika rencana tatalaksana operasi dilakukan pada pasien dengan perluasan tumor ke ekstratiroid yang melibatkan laring atau trachea.
6. USG adalah modalitas yang paling sering digunakan untuk evaluasi awal kelenjar tiroid dan kelenjar getah bening regional. Pemeriksaan USG lebih dipilih dan dipercaya untuk evaluasi nodul. Pemeriksaan USG pada *Papillary Thyroid Carcinoma* sebagai bentuk keganasan tiroid yang paling banyak ditemukan akan memberikan *hipoekoik*, *mikrokalsifikasi*, batas yang *microlobulated* atau *spiculated*.
7. Biopsi kelenjar getah bening, pemeriksaan *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) memiliki peranan penting pada evaluasi nodul tiroid. Jika hasil pemeriksaan FNAB menyatakan massa jinak atau meragukan, maka dibutuhkan pemeriksaan USG rutin yang dilakukan secara interval tertentu berdasarkan pemeriksaan klinis untuk pemantauan lebih lanjut. Setelah dilakukan pemeriksaan FNAB, idealnya dilaporkan dalam enam (6) kategori yang disebut dalam Bethesda System, yaitu: kategori *nondiagnostic* (unsatisfactory) dengan risiko keganasan 1-4%, bening dengan risiko keganasan 0-3%, *Atypia of Undetermined Significance* (AUS) dengan risiko keganasan 5-15%, *Follicular neoplasm or suspicious* (FLUS) dengan risiko keganasan 15-30%, *suspicious malignancy* dengan risiko keganasan 60-75% dan *malignancy* dengan risiko keganasan 97-99%.

## **Bab 6**

# **Pengobatan dan Manajemen Kanker**

### **6.1 Pendahuluan**

Kanker merupakan penyakit yang terjadi karena cara penetapan dasar tingkah laku sel rusak khususnya cara pertumbuhan dan diferensiasi sel. Jika sel bertumbuh dan mengalami proses pematangan sel, ada unsur yang diturunkan oleh keluarga akan diaktifkan dan tidak diaktifkan. Gen-gen inilah termasuk ke sistem regulasi yang disebut dengan mesin siklus sel.

Dalam keadaan sehat, sel bertumbuh dan sistem regulasi mengatur sel sehat itu. Sel-sel kanker berkembang dengan tidak terkendali dan memengaruhi area lingkungannya yang membuat terganggunya kerjanya organ. Perubahan sel sehat menjadi sel kanker karena terganggunya mesin siklus sel itu sehingga sel-sel kanker mengalami pembelahan diri menjadi banyak dan berjuta-juta serta tidak menghasilkan sel sehat. Proses ini yang merupakan karakteristik prioritas sel kanker (Kresno, 2012).

Pada bab ini akan menjelaskan lebih rinci tentang pengobatan dan manajemen Kanker yang terdiri dari pembedahan, terapi radiasi, kemoterapi, bioterapi, terapi target, vaksin dan transplantasi sumsum tulang.

## Pembedahan

Menurut Fujin Chen et all (2013), Operasi merupakan cara tempo lama dalam mengobati tumor. Pada tahun 1600 sebelum Masehi ada tulisan tangan pengobatan kuno tentang operasi tumor di Mesir. Pada abad ke 7 Masehi, tulisan tentang operasi tumor mata di China. Pada tahun 1809, ada naskah laporan operasi modern tumor ovarium sebesar 10,2 Kg dan setelah operasi klien masih hidup tiga puluh tahun kemudian.

Berawal dari tahun 1864, Warren memberitakan pemakaian anestesi eter untuk pemotongan kelenjar *submandibular*. Pada tahun 1867, dianjurkan memakai obat antisepik. Operasi terus maju dari sederhana menjadi rumit, dari pengangkatan tumor yang sederhana hingga operasi pengangkatan tumor dan kelenjar limfe secara regional. Pada tahun 1889, Halsted merancang operasi mastektomi yang radikal dan prinsipnya yang rasional dan hasil terapi yang baik bisa membuat perkembangan baik untuk ilmu bedah tumor.

Menurut prinsip Halsted, pada tahun 1904, Young membuat rancangan dan memberi laporan operasi *prostatektomi* kanker prostat yang radikal. Tahun 1906 Wertheim membuat tulisan tentang operasi karsinoma serviks uterus yang tradikal. Tahun 1908, Miles membuat laporan tentang operasi radikal rektum melalui perineum. Pada tahun 1935, Whipple juga membuat laporan tentang operasi reseksi pankreas dan duodenum.

Sampai saat ini dan sesuai dengan kemajuan ilmu kedokteran, cara operasi, peralatan bedah, anestesi, obat antibiotik dan perawatan setelah operasi menjadi semakin luas. Kemajuan teknologi canggih antara lain pembedahan kecil, transplantasi organ membuat cacat akibat operasi semakin sedikit dan kualitas hidup semakin menguat.

## 6.2 Pembedahan Prinsip Terapi Bedah Tumor

### Diagnosis Jelas

Berdasarkan Fujin Chen et all (2013), Agar terapi operasi berjalan baik, maka harus diagnosis yang jelas. Diagnosis tumor terdiri diagnosis patologik dan penentuan stadium.

1. Diagnosis Patologik: Operasi untuk tumor ganas sering membawa rudapaksa dan timbul kecacatan. Contohnya: setelah operasi kanker mamae, maka pasien kehilangan seluruh payudara. Sesudah operasi keseluruhan laring membuat pasien kehilangan suara. Post operasi kanker rektum, pasien mengalami hilangnya anus dan memakai kolostomi seumur hidup. Sesudah operasi osteosarkoma, pasien bisa cacat selamanya. Sebelum dilakukan pembedahan tumor, harus ada diagnosis patologi untuk mengurangi kekeliruan diagnosa dan salah terapi. Bila tidak, bisa berakibat fatal ke pasien. Dalam beberapa kasus pra-operasi susah diambil diagnosis patologi, maka bisa diambil spesimen saat bedah.
2. Menentukan Stadium: Dalam menentukan pengobatan terapi sebelum operasi, dokter wajib menggunakan stadium TNM berdasarkan yang ditentukan saat operasi. Sesudah operasi, dokter juga perlu memutuskan stadium klinis patologis yang nantinya menjadi rujukan terapi penunjang dalam memilih pengobatan pasca operasi.

### Menentukan Formula Terapi Rasional

Dalam memutuskan formula terapi adalah jenis patologi tumor, derajat diferensiasi, stadium klinis dan keadaan fisik pasien. Bila pasien menderita tumor stadium awal, dianjurkan untuk operasi kuratif. Tetapi jika, pasien mengalami stadium lanjut lokal, kemungkinan lesi lokasi susah di operasi, sehingga dilakukan kemoterapi atau radioterapi sebelum operasi. Sesudah tumor mengecil, barulah dilakukan operasi.

## Memilih Cara Operasi Yang Tepat

Berdasarkan Fujin Chen et all (2013), Sesudah formula pengobatan ditentukan, maka harus ditentukan teknik operasi yang tepat. Ada 4 prinsip pemilihan teknik operasi untuk kanker yaitu:

1. Menurut jenis patologis dan biologis tumor menentukan teknik cara operasi. Kanker epitel yang menyebar ke limfogen, maka harus dibersihkan kelenjar limfe regional. Sarkoma gampang residif lokal tapi jarang menyebar ke limfogen sehingga harus dilakukan eksisi luas.
2. Memberikan jaminan lingkup reseksi yang memadai, mengupayakan bedah kuratif. Dalam menentukan ruang lingkup pembedahan sebaiknya menjalani dua cara yaitu memotong tumor secara maksimal dan memberikan perlindungan jaringan sehat secara luas. Jika kedua cara saling bertentangan, maka harus lebih memilih cara yang pertama.
3. Menurut umur dan keadaan umum klien menentukan jenis pembedahan yang akan dilakukan. Pasien kanker umumnya lanjut usia, problema umur, keadaan tubuh, fungsi organ vital (kardiovaskular, pulmonal, hati, ginjal dll) sangat kelihatan. Bila umur lansia, pembedahan lebih bahaya dilakukan. Jika pre-operasi, ditemukan fungsi organ vital kurang sehat, maka sebaiknya diberikan terapi obat yang tepat dan dipanggil dokter spesialis untuk hadir pengawas selama operasi. Jika pasien mengidap penyakit kronis (Tuberkulosis, tekanan darah tinggi dan diabetes melitus), maka harus diberikan terapi obat sebelum operasi dan memilih cara operasi yang tepat.
4. Dalam menghindari metatase tumor, operasi dilakukan dengan menaati prosedur aseptik, melakukan pemaparan lapangan bedah dengan baik dan melindungi jaringan sehat.

## Jenis-jenis Pembedahan Kanker

1. Pembedahan diagnostik

Menurut Black dan Hawks (2014), pasien yang mengidap penyakit kanker tetapi tidak bisa ditetapkan, maka hanya bisa dilakukan dengan mengidentifikasi mikroskopis sel keganasan dari jaringan tumor

dengan mengambil jaringan itu. Biologis tumor, ukuran dan lokasinya serta cara terapi yang dilakukan bisa menentukan cara bedah yang dilakukan. Spesimen sitologi dan biopsi jarum adalah prosedur sederhana. Hasil negatif tidak berarti tidak ada kanker. Hasil negatif bisa diikuti dengan pemeriksaan spesimen lain agar bisa mendapatkan diagnosis yang akurat.

## 2. Pembedahan kuratif

Berdasarkan Fujin Chen et all (2013), operasi kuratif mempunyai tujuan yaitu melakukan pengangkatan tumor secara lengkap dengan tujuan kuratif. Setiap tumor tersebut berlokasi di tempat primer dan kelenjar limfe regional di sekitarnya atau sudah menyebar ke organ di dekatnya. Tumor itu bersama dengan penyebarannya masih bisa diangkat dengan lesi utama dengan dilaksanakannya operasi kuratif.

## 3. Pembedahan paliatif

Menurut Black dan Hawks (2014), Manfaat bedah paliatif adalah untuk membuat kualitas hidup meningkat khususnya prosedur yang:

- a. membuat nyeri berkurang yang disebabkan oleh saraf yang terinterupsi atau menyimpan pompa dalam mengontrol nyeri;
- b. membuat obstruksi jalan nafas bebas;
- c. membuat obstruksi saluran pencernaan dan urine bebas;
- d. melakukan pembebasan penekanan pada otak atau spinal;
- e. melakukan pencegahan perdarahan;
- f. mengambil tumor yang terinfeksi dan ulserasi;
- g. membuat penampungan nanah.

## 4. Pembedahan rekonstruktif

Menurut Black dan Hawks (2014), pembedahan rekonstruktif bisa dilakukan dengan prosedur radikal atau bisa ditunda. Tujuan prioritas dilakukan bedah rekonstruktif adalah membuat kualitas hidup pasien meningkatkan dengan mengembalikan fungsi maksimal dan penampilan.

## 5. Pembedahan pencegahan

Menurut Black dan Hawks (2014), pasien dengan risiko tinggi kanker bisa menentukan pembedahan pencegahan sebagai tindakan

keperawatan utama. Keadaan tertentu atau penyakit yang bisa membuat terjadinya kanker secara positif sehingga tindakan mengambil organ target diperbolehkan untuk mencegah tumbuhnya kanker. Misalnya pasien dengan *poliposisfamilial* memiliki 50% berisiko terkena kanker kolon saat usia 40 tahun. Pasien yang mengalami kolotis ulseratif berisiko kanker kolon. Pasien yang berisiko tinggi bisa mengikuti pembedahan pencegahan. Contoh mastektomi (operasi payudara) dan *oforektomi* (pengambilan ovarium) adalah tindakan pembedahan pencegahan.

#### 6. Pembedahan ke kambuhan dan metastase

Menurut Black dan Hawks (2014), kanker bisa timbul kembali secara lokal bisa diangkat dan menghasilkan penyembuhan, mengurangi gejala atau keduanya. Ke kambuhan lokal dari sarkoma dan kanker kolon, payudara serta kulit sudah bisa dihilangkan. Metastase karsinoma sel renal, sarkoma, melanoma dan karsiona kolon bisa diangkat pada pasien tertentu yang membuat penyembuhan bagi pasien dengan harapan hidup yang panjang.

### **Manajemen Post Operasi**

Berdasarkan Black dan Hawks (2014), manajemen pasien pos operasi kanker adalah dengan perawat memperhatikan perawatan pasien di rumah sakit tetapi juga perawat dengan aktif membantu pasien melakukan perawatan lanjutan di rumah. Intervensi perawatan di rumah dilaksanakan dengan memberikan penyuluhan kesehatan yang komplit untuk pasien lanjut usia dengan pos operasi kanker.

Perawat juga perlu mengkaji kebutuhan pasien saat akan pulang dari rumah sakit dengan berpedoman sebagai berikut:

1. Apakah yang diperlukan pasien tahu dan lakukan di rumah?
2. Apakah pasien tahu cara pergi ke dokter kanker di rumah sakit?
3. Apakah pasien perlu kebutuhan angkutan perjalanan ke rumah sakit?
4. Apakah pasien bisa dapatkan hal-hal yang tidak merugikan tentang informasi kemoterapi? Apakah pasien perlu berkomunikasi dengan seseorang yang mengalami pengalaman yang sama?

5. Bila pasien atau keluarga tidak bisa menjawab pertanyaan di atas, apakah ada tenaga kesehatan yang bisa membantu pasien?

## 6.3 Terapi Radiasi

Berdasarkan Lewis et all (2011), terapi radiasi merupakan pengobatan modalitas lokal untuk kanker. Bersamaan dengan operasi, terapi radiasi adalah salah satu metode tertua pengobatan kanker pada tahun 1896. Pada saat itu, terapi radiasi digunakan untuk mengobati kanker payudara yang mengalami penyebaran. Terapi radiasi menggunakan pemancar yang melakukan distribusi energi melalui ruangan atau benda medium. Menerima sinar energi saat terserap ke jaringan, menghasilkan partikel ion atom yang bisa memecahkan jaringan kimia di DNA.

Tujuan dari terapi radiasi adalah untuk menghancurkan sel kanker dan mempunyai efek yang berdampak minimal pada area sekitar sel normal. Efek radiasi bisa dilihat pada jaringan yang terkena pancaran radiasi yang dikenal dengan terapi pengobatan lokal. Contoh radiasi yang digunakan untuk kanker payudara atau kanker paru bisa menyebabkan perubahan kulit dan kehilangan rambut (Ignatavicius & Workman, 2013).

Menurut Black dan Hawks (2014), pasien yang mengidap kanker memiliki kesempatan lebih dari 60% menerima pengobatan terapi radiasi. Terapi radiasi bisa dipakai sebagai penatalaksanaan utama, tambahan atau paliatif. Saat terapi radiasi digunakan sebagai modalitas primer yang berguna untuk mendapatkan kesembuhan lokal dari kanker (misalnya stadium dini kanker kulit, prostat dan serviks. Pasien dengan kanker laring, bisa memiliki kesempatan sembuh dengan menggunakan terapi radiasi.

Sebagai terapi tambahan, terapi radiasi bisa digunakan sebelum dan sesudah operasi untuk menolong dalam penghancuran sel kanker. Terapi radiasi bisa dipakai bersamaan dengan kemoterapi untuk penyakit yang tidak bisa dilewati kemoterapi misalnya otak. Sebagai terapi paliatif, terapi radiasi digunakan untuk membuat nyeri berkurang yang berkaitan dengan obstruksi, fraktur patologis, kompresi spinal dan metastase.

Saat kanker menyebar, terapi radiasi tidak bisa dipakai karena banyak jaringan normal yang bisa mendapat kerugian. Terapi radiasi bisa membuat tumor hancur di daerah lokal dan mengurangi manifestasi serta meredakan nyeri (Black & Hawks, 2014).

### **Manajemen Pasien Setelah Terapi Radiasi**

Berdasarkan Black dan Hawks (2014), Manajemen pada pasien yang mengalami proses terapi radiasi adalah dengan diberikan penyuluhan kesehatan dan memperkecil efek samping.

1. Pemberian penyuluhan kesehatan ke pasien dengan mencegah rasa takut dan kesalahpahaman yang terjadi pada diri pasien. Bila tumor bisa membuat jalan nafas terganggu, pasien dapat merasakan bernafas lebih gampang dan membuat batuk kurang sesudah radiasi dilakukan dalam beberapa minggu. Keadaan ini memberikan pembuktian bahwa terjadinya tumor yang mengcil.
2. Memperkecil efek samping dengan memberitahukan hal-hal yang baik yang pasien karena bila dijelaskan hal-hal yang tidak baik, hanya akan menakut-nakuti pasien. Tanda gejala efek terapi radiasi adalah mukositis, mulut terasa kering, susah menelan, mual, muntah, diare, kerontokan. Pada perempuan yang masih mengalami menstruasi, terapi radiasi bisa mengakibatkan infertilitas yang panjang atau selamanya. Selama dilakukannya terapi radiasi, akan dilakukan pemeriksaan darah perifer lengkap setiap minggu.

## **6.4 Kemoterapi**

Berdasarkan Lewis et all (2011), sekarang kemoterapi merupakan terapi kanker yang digunakan untuk mengobati tumor dan kanker ganas, mengontrol kanker lainnya dalam jangka waktu panjang. Tujuan kemoterapi adalah mengeliminasi atau mengcilkan sel kanker dan penyebarannya.

Kemoterapi adalah pengobatan kanker dengan memakai agen kimia yang digunakan untuk menyembuhkan dan meningkatkan kelangsungan hidup pasien. Kemoterapi mempunyai kemampuan untuk membunuh sel kanker dan sel normal bersamaan. Dampak efek yang mematikan pada sel kanker berhubungan dengan kemampuan kemoterapi untuk menghancurkan DNA dan bisa mengganggu pembelahan sel (Ignatavicius & Workman, 2013).

Menurut Black dan Hawks (2014), kemoterapi bertujuan menyembuhkan, kontrol atau paliatif. Kemoterapi adalah tindakan sistemis dan tepat digunakan dalam keadaan sebagai berikut:

1. Penyakit sudah tersebar luas.
2. Risiko penyakit yang tidak terdeteksi tinggi.
3. Tumor tidak bisa direseksi dan resisten pada terapi radiasi.

Pasien yang berisiko tinggi penyakit berulang kembali tapi tidak mengalami gejala penyakit kambuh lagi, pasien ini bisa menjadi calon mendapatkan kemoterapi adjuvan. Sesudah pasien menjalani terapi pembedahan atau radiasi, pasien bisa menjalani kemoterapi untuk menghancurkan sisa-sisa sel kanker yang berukuran kecil.

Kemoterapi adjuvan adalah terapi pengobatan kanker. Kemoterapi *neoadjuvan* adalah kemoterapi yang dilaksanakan pre-operasi yang bertujuan dalam membuat derajat tumor berkurang sehingga membuat tumor bisa dibedah dan disembuhkan dengan terapi lanjutan lokal. Tujuan kemoterapi ini adalah membuat sel-sel kanker hancur tanpa ada rusaknya sel-sel sehat (Balck dan Hawks, 2014).

### **Manajemen Pasien Kanker Setelah Kemoterapi**

Berdasarkan Black dan Hawks (2014), Manajemen pasien kanker yang menjalani post kemoterapi adalah dengan mengkaji dan menanyakan ke pasien tentang reaksi yang berdampak setelah kemoterapi. Reaksi tersebut adalah hipersensitivitas dan ekstravasasi.

1. Reaksi Hipersentivitas adalah *dispnea*, nyeri dada, gatal, timbul bentol-bentol, denyut nadi cepat di atas 100x/menit, pusing, cemas, tidak dapat berkomunikasi dengan baik, perut terasa sakit, mual, tekanan darah rendah, status mental berubah, kemerahan dan sianosis.
2. Reaksi Ekstravasasi yaitu terasa sakit di area vena, eritema, bengkak dan jaringan mengalami kematian.

## 6.5 Bioterapi, Terapi Target, dan Vaksin

Berdasarkan Black dan Hawks (2014), Bioterapi merupakan obat yang digunakan untuk membuat pengaruh respons biologis. Interaksi antara sistem imun dan sel ganas contoh remosis tumor spontan, memberikan gambaran dalam bagaimana mengeluarkan dan melakukan identifikasi agen biologis yang efektif.

Bioterapi adalah agen yang membuat pengubahan hubungan antara tumor dengan inang dengan merubah respons inang ke tumor atau dengan membuat kecil atau mencegah *pansitopenia* (neutropenia, anemia dan trombositopenia) yang bisa membuat jadwal kemoterapi atau terapi lain melambat.

Pada zaman sekarang, empat perkembangan teknologi yang menolong ilmuwan adalah:

1. Pengertian yang lebih baik tinggi tentang imunitas seluler yang komplit.
2. Perkembangan rekayasa genetik yang bisa membuat agen biologis rekombinan berkembang.
3. Perkembangan biologi molekuler.
4. Peralatan laboratorium dan sistem komputer yang komplit dan update.

Kemajuan teknologi baru terapi kanker sesuai dengan identifikasi abnormalitas sel ganas dan melakukan pengembangan terapi yang membuat target ketidaknormalan sel itu. Nama terapi target itu adalah *Imatinib mesylate Gleevec* yang diminum melalui mulut dan disetujui oleh FDA sebagai terapi *chronic myelogenous leukemia* (CML). Terapi ini bisa membuat terhambatnya gen gabungan BCR-ABL yang prioritas dan berkelanjutan dan berproliferasi sel CNL (Black dan Hawks, 2014).

Pemakaian vaksin dalam pengobatan kanker sudah dipikirkan lebih dari 100 tahun yang lalu. Cara kerja respons imun dan target vaksin ini adalah antigen spesifik. Tujuan dari vaksin kanker adalah membuat sistem imun tubuh kuat untuk membuat sel kanker hancur. Melalui ujian klinis, penelitian sedang membuat vaksin kanker limfoma sel B, mieloma multiple, melanoma, kanker ginjal, payudara, kolon, serviks, ovarium, prostat, kepala dan leher (Black dan Hawks, 2014).

## 6.6 Transplantasi Sumsum Tulang

Transplantasi sumsum tulang adalah terapi prioritas pada penyakit leukemia (kanker darah). Transplantasi sumsum tulang dipakai untuk membuat perlawanannya efek racun kemoterapi dan radiasi pada kanker payudara, limfoma dan kanker yang lain. Transplantasi sumsum tulang bisa membuat pasien menerima pengobatan kemoterapi dan radiasi dengan dosis yang lebih mematikan dan efektif tanpa khawatir dengan racun *hematopoietik*.

Transplantasi sumsum tulang bisa membuat tulang sumsum yang rusak tergantikan dengan sumsum tulang yang sehat. Sumsum tulang pasien akan diganti dengan sumsum tulang yang cocok dari orang lain sebelum terapi dilaksanakan. Sumsum tulang baru kemungkinan sudah atau belum diterapi secara kimiawi dan bisa dipakai untuk membuat sel kanker hancur (Black dan Hawks, 2014).



# Daftar Pustaka

- American Cancer Society (2014) The History of Cancer. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc1279>.
- ANDERSEN, V. et al. (2013) Interactions between Diet, Lifestyle and IL10, IL1B, and PTGS2/COX-2 Gene Polymorphisms in Relation to Risk of Colorectal Cancer in a Prospective Danish Case-Cohort Study. *PLoS ONE*, 8(10), [Online] Available from: [doi.org/10.1371/journal.pone.0078366](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078366).
- ATEF, N. et al. (2020) Microsatellite instability and life style factors in sporadic colorectal cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 21(5), [Online] Available from: [doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.5.1471](https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.5.1471).
- BARDHAN, K. and LIU, K. (2013) Epigenetics and colorectal cancer pathogenesis. *Cancers*, 5(2), [Online] Available from: [doi.org/10.3390/cancers5020676](https://doi.org/10.3390/cancers5020676).
- Bedell, S. L., Goldstein, L. S., Goldstein, A. R., & Goldstein, A. T. (2020). Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sexual Medicine Reviews*, 8(1), 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.005>
- Black & Hawks. (2014). Keperawatan Medikal Bedah. Buku 2. Edisi 8. Elsevier: Singapore
- BRAY, F. et al. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), [Online] Available from: [doi.org/10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492).
- CHENG, T.Y.D. et al. (2016) The international epidemiology of lung cancer: Latest trends, disparities, and tumor characteristics. *Journal of Thoracic*

- Oncology, 11(10), [Online] Available from: doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.021.
- CHO, Y.A. et al. (2016) Dietary inflammatory index and risk of colorectal cancer: A case-control study in Korea. Nutrients, 8(8), [Online] Available from: doi.org/10.3390/nu8080469.
- Clarke, J. M., & Lockett, T. (2014). Primary prevention of colorectal cancer. Cancer Forum, 38(1), 6–10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.057>.Primary
- CUI, X. et al. (2015) Genetic variations in inflammatory response genes and their association with the risk of prostate cancer. BioMed Research International, 2015, [Online] Available from: doi.org/10.1155/2015/674039.
- DITE, G.S. et al. (2017) Testing for gene-environment interactions using a prospective family cohort design: Body mass index in early and later adulthood and risk of breast cancer. American Journal of Epidemiology, 185(6), [Online] Available from: doi.org/10.1093/aje/kww241.
- Firmania, D. (2017) Keperawatan Kemoterapi. Edited by A. Suslia. Jakarta: Salemba Medika.
- Firmania, D. (2017) Keperawatan Kemoterapi. Jakarta: Salemba Medika.
- Fujin Chen et all. (2013). Buku Ajar Onkologi Klinis. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia: Jakarta
- Gates, A., Pillay, J., Reynolds, D., Stirling, R., Traversy, G., Korownyk, C., Moore, A., Thériault, G., Thombs, B. D., Little, J., Popadiuk, C., van Niekerk, D., Keto-Lambert, D., Vandermeer, B., & Hartling, L. (2021). Screening for the prevention and early detection of cervical cancer: protocol for systematic reviews to inform Canadian recommendations. Systematic Reviews, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01538-9>
- Gilhodes, J. et al. (2015) ‘Incidence of major smoking-related cancers: Trends among adults aged 20–44 in France from 1982 to 2012’, Cancer epidemiology, 39(5), pp. 707–713.
- Global Cancer Observatory (2022) Global cancer data by country, World Cancer Research Fund Internasional.

- Govindan, R. et al. (2012) ‘Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers’, *Cell*, 150(6), pp. 1121–1134.
- HAGGAR, F.A. and BOUSHEY, R.P. (2009) Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 22(4), [Online] Available from: doi.org/10.1055/s-0029-1242458.
- Hanata, I. P. Y. and Freitag, H. (2011) *Deteksi Dini dan Pencegahan Kanker*. Yogyakarta: Media Pressindo.
- Handayani, N. (2022) *Kanker dan Serba-Serbinya (Hari Kanker Sedunia 2022)*. Yogyakarta.
- HOSGOOD, H.D. et al. (2015) Interactions between household air pollution and GWAS-identified lung cancer susceptibility markers in the Female Lung Cancer Consortium in Asia (FLCCA). *Human Genetics*, 134(3), [Online] Available from: doi.org/10.1007/s00439-014-1528-z.
- HUANG, T. et al. (2019) Habitual consumption of long-chain n-3 PUFAs and fish attenuates genetically associated long-term weight gain. *American Journal of Clinical Nutrition*, 109(3), [Online] Available from: doi.org/10.1093/ajcn/nqy238.
- Huether, S. E. and McCance, K. L. (2019) *Buku Ajar Patofisiologi*. 6th edn. Edited by D. W. Soeatmadji, R. Ratnawati, and H. Sujuti. Singapore: Elsevier.
- HUNG, R.J. et al. (2004) Genetic polymorphisms of MPO, COMT, MnSOD, NQO1, interactions with environmental exposures and bladder cancer risk. *Carcinogenesis*, 25(6), [Online] Available from: doi.org/10.1093/carcin/bgh080.
- Ignatavicius & Workman. (2013). *Medical Surgical Nursing: Patient Centered Collaborative Care*. Berdasarkan Lewis et all (2011),
- Imelda, Fatwa; Santosa, Heru; Lumbanraja, Sarma N; Lubis, N.L. (2020) *Implementasi Edukasi Dengan Grup dan Konseling Bebas Kanker Serviks*. Medan: CV. Anugrah Pangeran Jaya Press.
- Jemal, A. et al. (2010) ‘Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends’, *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 19(8), pp. 1893–1907.

- Johnson, C.A. et al. (2019) ‘Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management’, *Seminars in Oncology Nursing*, 35, pp. 166–174. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.003>.
- Kemenkes (2015) ‘Stop Kanker: Situasi penyakit kanker’, Pusat Data Dan Informasi Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Kemenkes RI. (2023). Hari kanker sedunia 2023. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. [https://ayosehat.kemkes.go.id/download/grho/files2795\\_V9\\_Buku\\_Panduan\\_HKS\\_\(210\\_x\\_297\\_mm\)\\_\(1\).pdf](https://ayosehat.kemkes.go.id/download/grho/files2795_V9_Buku_Panduan_HKS_(210_x_297_mm)_(1).pdf)
- Kemenkes, R. (2015) ‘Infodatin Situasi Penyakit Kanker’. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kemenkes, U.P.K. (2024) Mengenal Faktor Risiko Kanker Serviks. Available at: <https://upk.kemkes.go.id/new/mengenal-faktor-risiko-kanker-serviks> (Accessed: 4 March 2024).
- Kitahara, C. M., & Schneider, A. B. (2022). Epidemiology of Thyroid Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 31(7), 1284–1297. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1440>
- KOUTROS, S. et al. (2016) Occupational exposure to pesticides and bladder cancer risk. *International Journal of Epidemiology*, 45(3), [Online] Available from: [doi.org/10.1093/ije/dyv195](https://doi.org/10.1093/ije/dyv195).
- Kresno. (2012). Ilmu Dasar Onkologi. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia: Jakarta
- KUCHENBAECKER, K.B. et al. (2017) Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*, 317(23), [Online] Available from: [doi.org/10.1001/jama.2017.7112](https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112).
- LESSEUR, C. et al. (2012) A case-control study of polymorphisms in xenobiotic and arsenic metabolism genes and arsenic-related bladder cancer in New Hampshire. *Toxicology Letters*, 210(1), [Online] Available from: [doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.01.015](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.01.015).
- Lewis et all. (2011). Medical- Surgical Nursing. Elsevier: USA
- Liwang, F. et al. (2020) Kapita Selekta Kedokteran. 5th edn. Jakarta: Media Aesculapius.

- Lopez-Olivo, M. A., Maki, K. G., Choi, N. J., Hoffman, R. M., Shih, Y. C. T., Lowenstein, L. M., Hicklen, R. S., & Volk, R. J. (2020). Patient Adherence to Screening for Lung Cancer in the US: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 3(11), E2025102. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25102>
- Lortet-Tieulent, J. et al. (2015) 'Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010', *European Journal of Cancer*, 51(9), pp. 1144–1163.
- Mahardika, P., Setyowati, S. and Afiyanti, Y. (2021) 'The holistic needs of women with hysterectomy: A grounded theory study &', *Enfermería Clínica*, 31, pp. S24–S28. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2020.10.009>.
- Malvezzi, M. et al. (2013) 'Lung cancer mortality in European men: trends and predictions', *Lung Cancer*, 80(2), pp. 138–145.
- MATSUMOTO, M. et al. (2023) A Survey of the Awareness and Educational Needs of Nurses in Nagasaki Prefecture Regarding Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Journal of Cancer Education*, 38(2), [Online] Available from: doi.org/10.1007/s13187-022-02132-4.
- Mattiuzzi, C. and Lippi, G. (2019) 'Current cancer epidemiology', *Journal of Epidemiology and Global Health*, 9(4), pp. 217–222. doi: 10.2991/jegh.k.191008.001.
- McGraw, S. L., & Ferrante, J. M. (2014). Update on prevention and screening of cervical cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(4), 744–752. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.744>
- Meza, R. et al. (2015) 'Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973–2010', *PloS one*, 10(3), p. e0121323.
- Murti, E. P., Najmi, N., & Setyawati, R. (2020). Pemeriksaan Cea dan M2PK Sebagai Tes Skrining Pada Kanker Kolorektal Cea And M2PK Examination As A Screening Test in Colorectal Cancer. 10.
- Naruke, T., Tsuchiya, R., Kondo, H., Nakayama, H., & Asamura, H. (1999). Lymph node sampling in lung cancer: How should it be done? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 16(SUPPL. 1). [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(99\)00178-5](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(99)00178-5)

OFFERMANS, N.S.M. et al. (2018) Alcohol intake, ADH1B and ADH1C genotypes, and the risk of colorectal cancer by sex and subsite in the Netherlands Cohort Study. *Carcinogenesis*, 39(3), [Online] Available from: doi.org/10.1093/carcin/bgy011.

Perhimpunan Onkologi Indonesia (2010) Pedoman tatalaksana kanker. Jakarta: Badan Penerbit FKUI.

Putri, G. (2022) Wanita Beresiko Terkena Kanker Serviks, Direktorat Jendral Pelayanan Kesehatan Kemenkes RI. Available at: [https://yankes.kemkes.go.id/view\\_artikel/389/wanita-beresiko-terkena-kanker-serviks](https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/389/wanita-beresiko-terkena-kanker-serviks) (Accessed: 4 March 2024).

QI, Q. et al. (2014) Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: Gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. *BMJ* (Online), 348, [Online] Available from: doi.org/10.1136/bmj.g1610.

Roheel, A., Khan, A., Anwar, F., Akbar, Z., Akhtar, M. F., Imran Khan, M., Sohail, M. F., & Ahmad, R. (2023). Global epidemiology of breast cancer based on risk factors: a systematic review. *Frontiers in Oncology*, 13(October). <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1240098>

ROSENBERGER, A. et al. (2018) Genetic modifiers of radon-induced lung cancer risk: a genome-wide interaction study in former uranium miners. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 91(8), [Online] Available from: doi.org/10.1007/s00420-018-1334-3.

SHIELS, M.S. et al. (2014) Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers. *Journal of the National Cancer Institute*, 106(11), [Online] Available from: doi.org/10.1093/jnci/dju294.

Siegel, R. L., Jakubowski, C. D., Fedewa, S. A., & Davis, A. (2020). Colorectal Cancer in the Young : Epidemiology , Prevention , Management. 75–88.

SONG, N., SCHOLTEMEIJER, M. and SHAH, K. (2020).

STEVENS, K.N. et al. (2011) Common breast cancer susceptibility loci are associated with triple-negative breast cancer. *Cancer Research*, 71(19), [Online] Available from: doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-1266.

Sung, H. et al. (2021) ‘Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries’, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71(3), pp. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.

- Sung, H. et al. (2021) ‘Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries’, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71(3), pp. 209–249. Available at: <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>.
- TAO, L. et al. (2012) Cytochrome P4501A2 phenotype and bladder cancer risk: The Shanghai bladder cancer study. International Journal of Cancer, 130(5), [Online] Available from: doi.org/10.1002/ijc.26121.
- TAYLOR, A.E. et al. (2017) Investigating the possible causal role of coffee consumption with prostate cancer risk and progression using Mendelian randomization analysis. International Journal of Cancer, 140(2), [Online] Available from: doi.org/10.1002/ijc.30462.
- Thun, M. J. et al. (2013) ‘50-year trends in smoking-related mortality in the United States’, New England Journal of Medicine, 368(4), pp. 351–364.
- Torre, L. A. et al. (2014) ‘International variation in lung cancer mortality rates and trends among women’, Cancer epidemiology, biomarkers & prevention, 23(6), pp. 1025–1036.
- Torre, L. A. et al. (2015) ‘Global cancer statistics, 2012’, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 65(2), pp. 87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
- Torre, L. A. et al. (2015) ‘Global cancer statistics, 2012’, CA: a cancer journal for clinicians, 65(2), pp. 87–108.
- Travis, R. C. and Key, T. J. (2003) ‘Oestrogen exposure and breast cancer risk’, Breast Cancer Research, 5(5), pp. 239–247. doi: 10.1186/bcr628.
- Trinh, Q.-D. et al. (2015) ‘Cancer-specific mortality of Asian Americans diagnosed with cancer: a nationwide population-based assessment’, Journal of the National Cancer Institute, 107(6), p. djv054.
- USSET, J.L. et al. (2016) Assessment of multifactor gene?environment interactions and ovarian cancer risk: Candidate genes, obesity, and hormone-related risk factors. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, 25(5), [Online] Available from: doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-1039.
- Van der Heyden, J. H. A. et al. (2009) ‘Socioeconomic inequalities in lung cancer mortality in 16 European populations’, Lung cancer, 63(3), pp. 322–330.

- van Meerbeeck, J. P., & Franck, C. (2021). Lung cancer screening in Europe: where are we in 2021? *Translational Lung Cancer Research*, 10(5), 2407–2417. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-890>
- VERONESE, N. et al. (2017) Fried potato consumption is associated with elevated mortality: An 8-y longitudinal cohort study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 106(1), [Online] Available from: [doi.org/10.3945/ajcn.117.154872](https://doi.org/10.3945/ajcn.117.154872).
- VILLANUEVA, C.M. et al. (2009) Coffee consumption, genetic susceptibility and bladder cancer risk. *Cancer Causes and Control*, 20(1), [Online] Available from: [doi.org/10.1007/s10552-008-9226-6](https://doi.org/10.1007/s10552-008-9226-6).
- Ward, E. et al. (2004) ‘Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status’, CA: a cancer journal for clinicians, 54(2), pp. 78–93.
- WESTMAAS, J.L. et al. (2014) Prevalence and correlates of smoking and cessation-related behavior among survivors of ten cancers: Findings from a nationwide survey nine years after diagnosis. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 23(9), [Online] Available from: [doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0046](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0046).
- WHO (2023) Cervical cancer. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer> (Accessed: 4 March 2024).
- Xia, C. et al. (2022) ‘Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants’, *Chinese Medical Journal*, 135(5), pp. 584–590. doi: 10.1097/CM9.0000000000002108.
- Youlden, D. R., Cramb, S. M. and Baade, P. D. (2008) ‘The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends’, *Journal of thoracic oncology*, 3(8), pp. 819–831.
- Zhang, Shaokai; Xu, Huifang; Zhang, Luyao; Qiao, Y. (2020) ‘Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening’, *Chinese Journal of Cancer Research*, 32(6), pp. 720–728. Available at: <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.05>.
- ZLOTTA, A.R. et al. (2013) Prevalence of prostate cancer on autopsy: Cross-sectional study on unscreened Caucasian and Asian men. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(14), [Online] Available from: [doi.org/10.1093/jnci/djt151](https://doi.org/10.1093/jnci/djt151).

ZUBER, V. et al. (2017) Bromodomain protein 4 discriminates tissue-specific super-enhancers containing disease-specific susceptibility loci in prostate and breast cancer. *BMC Genomics*, 18(1), [Online] Available from: [doi.org/10.1186/s12864-017-3620-y](https://doi.org/10.1186/s12864-017-3620-y).



# Biodata Penulis



**Ns. Siti Utami Dewi, S.Kep., M.Kes., M.Kep** adalah dosen tetap di STIKes Fatmawati, Menyelesaikan Pendidikan Sarjana (S1) Program Studi Ilmu Keperawatan (2008), Program Studi Profesi Ners (2011). Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat (2016). Setelah itu, melanjutkan kuliah kembali pada Program Studi Magister Ilmu Keperawatan (2023) dan saat ini sedang menempuh studi pada program studi Spesialis Keperawatan Onkologi di Universitas Indonesia. Saat ini menjabat sebagai sekretaris DPK PPNI STIKes Fatmawati. Penulis aktif menulis dan sudah menghasilkan beberapa karya buku pada bidang keperawatan, Keperawatan Onkologi, komplementer dan kesehatan masyarakat. Selain itu, memiliki keahlian terapi komplementer, serta aktif melakukan kegiatan pengabdian masyarakat, penelitian, dan sudah menghasilkan beberapa jurnal ilmiah baik nasional maupun internasional.



**Agung Mahardika Venansius Purba** lahir di Medan, 2 April 1986. Lulus dari Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara tahun 2012. Saat ini penulis bekerja di Bidang Pencegahan dan Pengendalian Penyakit di Dinas Kesehatan Deli Serdang, Sumatera Utara. Penulis aktif mengikuti perkembangan ilmu kesehatan terutama di bidang gizi dan kesehatan olahraga. Beberapa buku yang telah ditulis dan diterbitkan adalah Gizi Kesehatan dan Penyakit, Asuhan Kebidanan pada Persalinan, Pelayanan Keluarga Berencana (KB), Ilmu Kesehatan Anak, Keperawatan Bencana, Covid-19 Seribu Satu Wajah, Manajemen Keperawatan, Biokimia, Kesehatan dan Gizi untuk Anak.



**Putri Mahardika** merupakan dosen Program Studi Diploma Tiga STIKes Fatmawati Jakarta. Lahir di Jakarta, 19 Juni 1987. Merupakan anak pertama dari pasangan H.M. Rusdo Harun dan Hj. Dra. Eliwarti, MM.

Lulus pendidikan Akademi Keperawatan Fatmawati Angkatan VIII pada tahun 2008. Pada tahun 2009 sambil bekerja di RS Buah Hati penulis melanjutkan jenjang pendidikan S1 Ners di Universitas Indonesia. Lalu pada tahun 2016 penulis melanjutkan pendidikan S2 Keperawatan peminatan Keperawatan Maternitas, yang dilanjutkan dengan pendidikan Spesialis Keperawatan Maternitas. Di samping menjadi dosen penulis juga merupakan konselor laktasi dari Sentra Laktasi Indonesia.



**Ratna Puspita, M.Si.** Saat ini sedang menyelesaikan Program Doktor Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran di Universitas Indonesia dengan disertasi terkait Stem Cells (sel punca). Ratna menyelesaikan Pendidikan Program S1 di Jurusan Kimia FMIPA Universitas Brawijaya dan S2 di Jurusan Biokimia FMIPA Institut Pertanian Bogor. Ratna merupakan dosen tetap Biokimia di Program Studi S1 Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, UPN Veteran Jakarta.

Selain sebagai dosen, Ratna juga terlibat aktif sebagai penyelia halal (BNSP certified) di Galidair Halal Center milik PT. Galiono Digdaya Kawthar. Ratna juga merupakan instruktur pelatihan (BNSP certified) penyelia halal dan auditor halal di LPK Halal Institut. Ratna aktif sebagai Pendamping Proses Produk Halal (PPH) di P3JPH UIN Syarif Hidayatullah Jakarta. Kegiatan penelitian dan pengabdian masyarakat Ratna dapat diakses di laman Google Scholar "Ratna Puspita UPNVJ". E-mail: [ratnapuspita@upn.v.ac.id](mailto:ratnapuspita@upn.v.ac.id)



**Siti Latipah**, biasa di panggil Mimie lahir di Ciamis pada 22 Januari 1978. Saat ini aktif sebagai salah satu staf dosen pengajar di Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Tangerang (UMT). Mendedikasikan dirinya sebagai pengajar dengan harapan ilmunya yang diberikan mendapatkan keberkahan di dunia dan sebagai bekal di akhirat nantinya. Memiliki hobi memasak, culinary intinya all about food. Menjalani hidup dengan seimbang antara keluarga, pekerjaan, kebutuhan dunia dan akhirat. Hidup adalah suatu pengulangan, maka pengulangan itu lakukan menjadi lebih baik dari hari sebelumnya (Mario Teguh). Semoga tulisan ini dapat bermanfaat....



**Yanti Anggraini**. Lahir di Jakarta, pada tanggal 06 September 1984, anak pertama dari dua bersaudara. Dibesarkan dalam keluarga Aritonang-Silalahi, Ayah Brant Aritonang (Wiraswasta) dan Ibu Netty Silalahi (Pensiunan Pegawai Negeri) serta memiliki 1 orang adik bernama Yoana Sartika Aritonang. Penulis menikah dengan Bapak Andri Wijaya Sinaga dan mempunyai 2 anak perempuan bernama Princessa Asya Eunike Sinaga dan Paula Angelica Nathalia Sinaga.

Menyelesaikan pendidikan TK Tirta Sari tamat tahun 1990, SD Advent Anggrek tamat tahun 1996, SMP Advent Anggrek tamat tahun 1999, SMA Advent 1 Jakarta tamat tahun 2002, S1 Keperawatan Universitas Advent Indonesia, Bandung tamat tahun 2007, Program Profesi Ners Fakultas Keperawatan Universitas Advent Indonesia, Bandung tamat tahun 2009 dan S2 Keperawatan Medikal Bedah STIK Carolus tahun 2015.

Pengalaman dibidang pelayanan keperawatan sebagai perawat pelaksana di RS Advent Bandung tahun 2007-2010. Sejak tahun 2016 hingga saat ini sebagai dosen tetap di Program studi DIII Keperawatan Fakultas Vokasi Universitas Kristen Indonesia. Aktif melaksanakan Tri Dharma Perguruan Tinggi serta memiliki karya ilmiah berupa hasil penelitian dan pengabdian kepada

masyarakat, book chapter dan buku referensi. Penulis Pernah menerima hibah penelitian dari Kemenristek Dikti untuk dosen pemula. Selama ini terlibat aktif sebagai dosen pembimbing akademik serta sudah menjadi anggota PPNI (Persatuan Perawat Nasional Indonesia).

Email penulis: yanti.anggraini@uki.ac.id

# Epidemiologi Kanker

Epidemiologi kanker merupakan studi tentang faktor-faktor yang mempengaruhi kanker, sebagai cara untuk menyimpulkan kemungkinan tren dan penyebabnya. Studi tentang epidemiologi kanker menggunakan metode epidemiologi untuk menemukan penyebab kanker dan untuk mengidentifikasi serta mengembangkan pengobatan yang lebih baik.

Buku ini berisikan informasi mengenai epidemiologi kanker, layak untuk dibaca oleh perawat, dokter, dan multidisiplin kesehatan terintegrasi dalam bidang kesehatan, yang disusun menjadi 6 bab, yaitu:

- Bab 1 Pengantar Epidemiologi Kanker
- Bab 2 Epidemiologi Kanker Paru
- Bab 3 Epidemiologi Kanker Serviks
- Bab 4 Faktor Risiko Genetik dan Lingkungan
- Bab 5 Pencegahan dan Skrining Kanker
- Bab 6 Pengobatan dan Manajemen Kanker



YAYASAN KITA MENULIS  
[press@kitamenulis.id](mailto:press@kitamenulis.id)  
[www.kitamenulis.id](http://www.kitamenulis.id)

ISBN 978-623-113-209-3



9 78623 132093